

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

aus dem  
Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik 3 (Kardiologie, Angiologie)  
Direktor: Prof. Dr. David M. Leistner

betreut am  
Klinikum Darmstadt

**The role of anticoagulants and the use of platelet aggregation  
inhibitors in therapy of pseudoaneurysms and risk of venous  
thrombosis**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Jonas Harald Jünger

aus Schwäbisch Hall

Frankfurt am Main, 2023

|                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| Dekan:                      | Prof. Dr. Stefan Zeuzem      |
| Referent:                   | PD Dr. Jörg Herold           |
| Korreferent/in:             | Prof. Dr. Kyriakos Oikonomou |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 09.10.2023                   |

## **Inhaltsverzeichnis**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 ZUSAMMENFASSUNG.....</b>                                     | <b>4</b>  |
| 1.1 DEUTSCH .....   | 4         |
| 1.2 ENGLISCH.....   | 5         |
| <b>2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>                              | <b>7</b>  |
| <b>3 ÜBERGREIFENDE ZUSAMMENFASSUNG .....</b>                      | <b>8</b>  |
| 3.1 EINLEITUNG .....  | 8         |
| 3.2 DARSTELLUNG DER PUBLIKATION .....                             | 12        |
| 3.3 DISKUSSION.....   | 14        |
| <b>4 DIE PUBLIKATION .....</b>                                    | <b>19</b> |
| <b>5 DARSTELLUNG DES EIGENEN ANTEILS AN DER PUBLIKATION .....</b> | <b>30</b> |
| <b>6 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>                               | <b>31</b> |
| <b>7 ANHANG .....</b>   | <b>37</b> |
| <b>8 LEBENS LAUF .....</b>  | <b>42</b> |
| <b>9 SCHRIFTLICHE ERKLÄRUNG.....</b>                              | <b>43</b> |
| <b>10 DANKSAGUNG.....</b>   | <b>45</b> |

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsch

Einleitung: Das Pseudoaneurysma (PSA) stellt eine der häufigsten Komplikationen nach arteriellen Punktionen dar.<sup>1</sup> Dabei unterscheiden sich die Komplikationsraten kathetergestützter Verfahren bei diagnostischen Eingriffen deutlich von jenen bei therapeutischen Eingriffen.<sup>2,3</sup> Zur Behandlung des Pseudoaneurysmas steht eine große Bandbreite an Therapieoptionen zur Verfügung, unter anderem die ultraschallgestützte Thrombininjektion (TI) sowie die Therapie mittels konventionellem Druckverband (DV).<sup>4-7</sup> Jedoch werden venöse Thrombosen nach der Behandlung des Pseudoaneurysmas beschrieben.<sup>1,8,9</sup> Der Einfluss von Antikoagulantien (AK) und Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) sowohl auf die Erfolgsraten der Pseudoaneurysmathherapie als auch die anschließende Entstehung venöser Thrombosen wurde bisher noch nicht analysiert.

Fragestellung: Die Effektivität des Druckverbands und der Thrombininjektion bei Patienten mit Pseudoaneurysma und damit assoziierten venösen Thrombosen wurde geprüft. Außerdem wurden die Auswirkungen von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern auf die Erfolgsraten der Pseudoaneurysmathherapie und die damit assoziierten venösen Thrombosen untersucht.

Methoden: Es wurden von Januar 2010 bis Dezember 2018 insgesamt 468 Patienten mit Pseudoaneurysma untersucht, wovon 238 Patienten in die retrospektive Studie eingeschlossen wurden. Die Behandlung des Pseudoaneurysmas erfolgte mittels Thrombininjektion oder Druckverband. Nach Ablauf von 24 Stunden wurde der Therapieerfolg sonographisch kontrolliert, wobei auch auf das Neuauftreten venöser Beinvenenthrombosen geachtet wurde. Bei allen Patienten wurde die Medikation mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern zum Zeitpunkt der Pseudoaneurysmathherapie erhoben.

Ergebnisse: Die Thrombininjektion war dem Druckverband sowohl hinsichtlich des größeren Therapieerfolgs (TI 86% vs. DV 52%,  $p < 0,001$ ) als auch der geringeren Thromboseinzidenz (TI 7,7% vs. DV 21,3%,  $p = 0,039$ ) signifikant überlegen. Insgesamt erlitten 40 der 238 Patienten eine neu aufgetretene venöse Thrombose der unteren Extremität. Auch bei Betrachtung des Einflusses von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern erwies sich die

Thrombininjektion als dem Druckverband signifikant überlegen. Jedoch wurde bei der Thrombininjektion eine um 18% niedrigere Erfolgsrate unter Antikoagulation festgestellt (TloAK 97% vs. TImAK 79%,  $p=0,22$ ), wohingegen bei Druckverbandanlage unter Antikoagulation die Erfolgsrate nur um 6% geringer war (DVoAK 57% vs. DVmAK 51%,  $p=0,38$ ). In Bezug auf die Thrombozytenaggregationshemmern konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden.

Fazit: Es konnte nachgewiesen werden, dass die Thrombininjektion eine sichere Methode zur Behandlung des Pseudoaneurysmas darstellt und nach Ansicht der Autoren, bei vorhandener Expertise, primär angewandt werden sollte. Denn die Thrombininjektion ist dem Druckverband in Bezug auf Erfolgs- und Thrombozytenaggregationsraten signifikant überlegen. Antikoagulantien beeinträchtigen den Erfolg der Thrombininjektion stärker als den des Druckverbands, weshalb bei Notwendigkeit einer Pseudoaneurysmathherapie die Pausierung der Antikoagulantien im Rahmen einer patientenspezifischen Risiko-Nutzen-Abwägung in Betracht gezogen werden sollte.

## 1.2 Englisch

Introduction: The pseudoaneurysm (PSA) is one of the most common complications after arterial punctures.<sup>1</sup> The complication rates after catheter based interventions differ widely between diagnostic and therapeutic procedures.<sup>2,3</sup> It exists a wide range of treatment strategies and among others there is the ultrasound guided thrombin injection (TI) and the compression bandage (CB) therapy. Despite successful pseudoaneurysm closure venous thrombosis are described after pseudoaneurysm treatment.<sup>1,8,9</sup> The influence of anticoagulation (AC) and antiplatelet therapy (APT) on the therapy success of pseudoaneurysm treatment as well as on the rate of venous thrombosis after pseudoaneurysm treatment have not been examined so far.

Aim: We examined the efficacy of compression bandage and thrombin injection therapy in patients with pseudoaneurysm and associated venous thrombosis. In addition, the influence of anticoagulation and antiplatelet therapy on the

therapy success of pseudoaneurysm treatment and associated venous thrombosis was examined.

**Methods:** In the trial center 468 patients with pseudoaneurysm were analyzed between January 2010 and December 2018. 238 Patients were included in this retrospective study. Pseudoaneurysms were treated either with thrombin injection or compression bandage and 24 hours after treatment all patients were examined via ultrasound for therapy success and new onset of venous thrombosis of the lower extremities. The medication with anticoagulation and antiplatelet therapy at the time of pseudoaneurysm treatment was documented for all patients.

**Results:** Thrombin injection was significantly superior to compression bandage in therapy success (TI 86% vs. CB 52%,  $p < 0,001$ ) as well as in incidence of thrombosis (TI 7,7% vs. CB 21,3%,  $p = 0,039$ ). Overall, 40 of 238 Patients presented new onset of venous thrombosis of the lower extremities. Thrombin injection therapy is still significantly superior to compression bandage therapy in patients with anticoagulation or antiplatelet therapy, but we determined a decrease in therapy success after thrombin injection in patients with anticoagulation of 18% (TIw/oAC 97% vs. TIwAC 79%,  $p = 0,22$ ). This same effect was less pronounced after compression bandage in patients with anticoagulation (CBw/oAC 57% vs. CBwAC 51%,  $p = 0,38$ ). The incidence of venous thrombosis after thrombin injection and compression bandage in patients with anticoagulation or antiplatelet therapy showed no significant differences.

**Conclusion:** Our study shows that thrombin injection is a safe treatment for pseudoaneurysms. Thrombin injection is significantly superior to compression bandage in therapy success as well as in incidence of new venous thrombosis. Anticoagulation has stronger influence on thrombin injection than on compression bandage, therefore pausing the anticoagulation at the time of pseudoaneurysm treatment should be considered in context of a patient's risk-benefit assessment.

## 2 Abkürzungsverzeichnis

|      |  |
|------|--|
| AC   | Englisch: anticoagulation                      |
| AK   | Antikoagulantien                               |
| APT  | Englisch: antiplatelet therapy                 |
| ASS  | Acetylsalicylsäure                             |
| CB   | Englisch: compression bandage                  |
| DOAK | direkte orale Antikoagulantien                 |
| DV   | Druckverband                                   |
| FXa  | aktivierter Gerinnungsfaktor zehn              |
| IE   | internationale Einheiten                       |
| m    | mit  |
| NMH  | niedermolekulares Heparin                      |
| o    | ohne   |
| PSA  | Pseudoaneurysma/Englisch: pseudoaneurysm       |
| TAH  | Thrombozytenaggregationshemmer                 |
| TI   | Thrombininjektion/Englisch: thrombin injection |
| UFH  | unfraktioniertes Heparin                       |
| VKA  | Vitamin-K-Antagonisten                         |
| w    | Englisch: with                                 |
| w/o  | Englisch: without                              |

## 3 Übergreifende Zusammenfassung

### 3.1 Einleitung

Kathetergestützte endovaskuläre Eingriffe haben in den vergangenen Jahren eine stetige Zunahme verzeichnet, wodurch – trotz Weiterentwicklung der Sicherheitsaspekte – auch die nachfolgenden Gefäßkomplikationen vermehrt auftraten.<sup>10,11</sup> Eine der häufigsten Komplikationen nach kathetergestützten endovaskulären Verfahren stellt das PSA mit einer Inzidenz von 0,5-14% dar.<sup>12,13</sup> Ein PSA entsteht nach arterieller Gefäßpunktion bei ausbleibender oder insuffizienter manueller Kompression der Punktionsstelle oder frustraner Anwendung eines arteriellen Verschlusssystems. In Folge dessen kann nach einem Eingriff arterielles Blut in das umliegende Gewebe fließen.<sup>14,15</sup> Aufgrund des Gewebekontaktes thrombosieren die äußeren Blutanteile des turbulenten Blutflusses und es bildet sich eine Aneurysmakammer.<sup>16</sup> Der stetige arterielle Blutfluss über dem Aneurysmahals verhindert eine Thrombosierung der inneren Blutanteile in der Aneurysmakammer, sodass es zu einer stetigen Größenprogredienz des PSA kommen kann.<sup>15</sup>

Neben asymptomatischen PSA können u. a. inguinale Schmerzen, ausge dehnte oder progrediente Leistenhämatome sowie lokale Hautnekrosen bei PSA beobachtet werden.<sup>17</sup> Bei klinischem Verdacht kann die Diagnose mittels farbkodierter Duplexsonographie sehr verlässlich gestellt werden (Sensitivität 94% und Spezifität 97%).<sup>16,18</sup> Dabei ist das PSA in der B-Mode-Sonographie (Grauskala) als hypoechogene Struktur erkennbar. Durch die farbkodierte Duplexsonographie kann zudem der arterielle Blutstrom (sogenanntes „to and fro sign“) in und aus dem PSA dargestellt werden und eine Unterscheidung von den Differentialdiagnosen lokales Hämatom, arteriovenöse Fistel oder flüssigkeitsgefüllte Zyste erfolgen.<sup>19,20</sup>

Therapeutisch steht eine Vielzahl verschiedener Methoden zur Auswahl, wobei die primäre chirurgische PSA-Sanierung aufgrund ihrer hohen Komplikationsrate heutzutage nur noch bei ausgeprägter Kompression der umliegenden Strukturen, hoher Rupturgefahr, Infektionen, stärkster Blutung mit drohendem hypovolämischen Schock oder frustraner vorheriger Therapie angewandt werden sollte.<sup>20-22</sup> Bis zur Erstveröffentlichung der Methode der ultraschallgestützten TI



im Jahr 1986 durch Cope und Zeit und deren nachfolgender Etablierung als Goldstandard der PSA-Therapie kam verbreitet die Methode der manuellen – und im Verlauf auch ultraschallgestützten – Kompressionstherapie mit DV zum Einsatz.<sup>4,20,23</sup> Dabei wird der PSA-Hals nach Darstellung mittels Ultraschall manuell komprimiert und der lokale Druck für 10-20 Minuten beibehalten. Nach sonographischer Erfolgskontrolle wird nachfolgend ein DV für 6-24 Stunden angelegt.<sup>23,24</sup> Bei der aktuell als Goldstandard geltenden TI wird das PSA ebenfalls sonographisch dargestellt und nach vorheriger lokaler Desinfektion unter fortlaufender sonographischer Kontrolle Thrombin in die PSA-Kammer appliziert bis entweder eine sonographisch sichtbare Thrombosierung der Kammer erreicht wurde oder kein ein- und ausströmender Blutfluss mehr darstellbar ist.<sup>4,25</sup> Die TI weist dabei in der Literatur Erfolgsraten von 89-100% auf.<sup>25-28</sup>

Venöse Thrombosen nach erfolgter PSA-Therapie wurden bisher nicht ausreichend untersucht. Bei 70 mittels TI behandelten PSA-Patienten diagnostizierten La Perna et al. eine Thrombose der Muskelvene des Musculus soleus, während Meis et al. bei 940 Patienten insgesamt drei Thrombosen als Gefäßkomplikation nach endovaskulären Eingriffen unabhängig von einer PSA-Therapie fanden.<sup>1,9</sup> Aufgrund der bekannten Pathophysiologie der Thromboseentstehung mit der sogenannten Virchow-Trias aus veränderter Blutzusammensetzung, verändertem Blutfluss und Gefäßwandveränderungen erscheint ein Zusammenhang zwischen Thrombosen und PSA-Therapie plausibel.<sup>29,30</sup> Denn durch die Entwicklung eines PSA werden der lokale Blutfluss sowie die Gefäßwand modifiziert. Ebenso erfolgen weitere Veränderungen, insbesondere des Blutflusses, nach PSA-Therapie mittels TI oder DV.

Durch ihren Einfluss auf die Blutgerinnung haben die Medikamentengruppen der AK und TAH ebenfalls direkte Auswirkungen sowohl auf den Erfolg der PSA-Therapie als auch die Entstehung von damit assoziierten venösen Thrombosen. Dabei handelt es sich je nach Wirkstoffgruppe um unterschiedliche Mechanismen. Sowohl unfraktioniertes Heparin (UFH) als auch niedermolekulares Heparin (NMH) binden an das natürliche Antikoagulans Antithrombin III und verstärken dessen hemmende Wirkung auf Thrombin und andere Gerinnungsfaktoren wie beispielsweise den aktivierten Gerinnungsfaktor X (FXa).<sup>31,32</sup> Dahingegen wird der Effekt von Fondaparinux nahezu ausschließlich über die

inaktivierende Bindung von FXa vermittelt.<sup>33</sup> Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wiederum wirken durch Hemmung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktorsynthese der Faktoren II, VII, IX und X in der Leber.<sup>34</sup> Die neueren direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) erzielen ihren gerinnungshemmenden Effekt durch eine direkte Hemmung des FXa und haben den Vorteil, als orale Medikamente zur Verfügung zu stehen und keine regelmäßigen Laborkontrollen erforderlich zu machen.<sup>35,36</sup>

Die heterogene Gruppe der TAH hemmt durch unterschiedliche Mechanismen die Thrombozytenaggregation. Dabei setzen die verschiedenen Substanzen an unterschiedlichen Angriffspunkten an. So bewirkt Acetylsalicylsäure (ASS) durch Acetylierung eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2, wodurch die arachidonsäureabhängige Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese reduziert wird.<sup>37,38</sup> Die Gruppe der P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren, zu der Ticagrelor, Clopidogrel und Prasugrel gehören, verringern die Thrombozytenaggregation durch Unterdrückung der ADP-Bindung an P2Y<sub>12</sub>-Rezeptoren, wodurch die Degranulation der Thrombozyten gehemmt und die Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese reduziert wird.<sup>39,40</sup> Beiden Substanzgruppen ist gemein, dass durch die Verringerung von Thromboxan-A<sub>2</sub> das positive Feedback zur weiteren Thrombozytenaggregation reduziert und die primäre Hämostase gehemmt wird (siehe hierzu auch Abbildung 1).

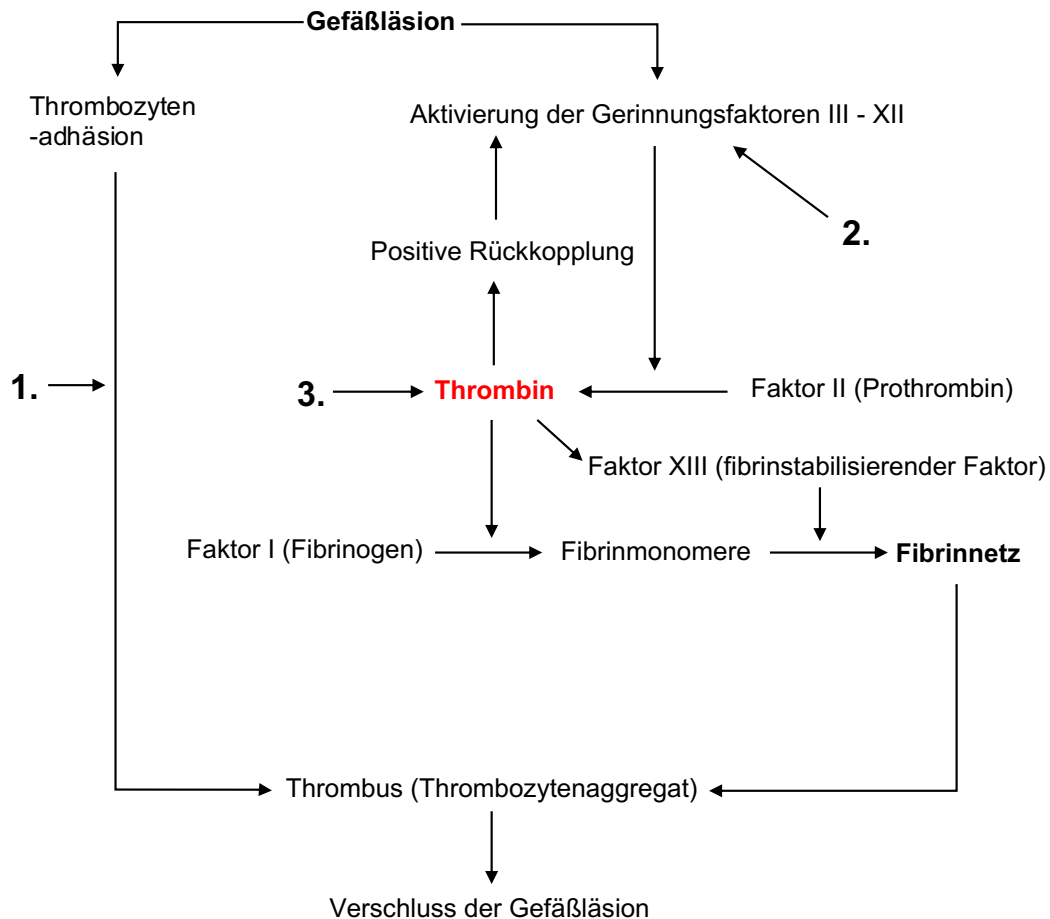


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Thrombin (human und bovin) bei Hämostase nach Gefäßverletzung. Durch eine Gefäßläsion wird die Thrombozytenaggregation ausgelöst und die geschädigten Zellen schütten Gerinnungsfaktoren aus. In der gemeinsamen Endstrecke von intrinsischer und extrinsischer Gerinnungskaskade wird physiologisches Thrombin aus Faktor II gebildet. Die Serinprotease Thrombin selbst induziert zum einen die Umwandlung von Faktor I zu Fibrinmonomeren und zum anderen die Aktivierung von Faktor XIII, der wiederum die Fibrinmonomere zu einem kompakten Fibrinnetz verbindet. Die Kombination aus aggregierten Thrombozyten am Endothel und dem Fibrinnetz bildet einen festen Thrombus, der die Läsion verschließt. An folgenden Stellen setzt die medikamentöse Gerinnungshemmung jeweils an: 1. Thrombozytenaggregationshemmer (TAH, z. B. Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel) verhindern die Thrombozytenaggregation. 2. Heparin und direkte Faktor-Xa-Hemmer (z. B. Rivaroxaban) verhindern eine physiologische Fibrinbildung. 3. Direkte Thrombininhibitoren (z. B. Dabigatran) wirken antikoagulatorisch durch ihre Hemmung von Thrombin.

In der vorliegenden Studie wurde die Inzidenz von venösen Thrombosen vor und nach PSA-Therapie mittels TI und DV systematisch erhoben. Diese objektive Erfassung soll eine genauere Einschätzung der Notwendigkeit eines Thrombosescreenings nach PSA-Therapie ermöglichen. Des Weiteren soll durch diese Studie die Thromboseinzidenz nach PSA-Therapie mittels TI und DV objektivierbar gemacht werden, um das Risiko für venöse Thrombosen nach PSA-Therapie zu minimieren. Die Einflüsse von AK und TAH auf die Erfolgsraten sowie die Thromboseinzidenz nach PSA-Therapie wurden zudem systematisch erfasst, um einen Therapiealgorithmus in Bezug auf die Medikation mit AK und TAH bei PSA-Therapie zu erarbeiten.

Im Rahmen dieser Studie aufgestellte Hypothesen:

- Die TI ist eine sichere und erfolgreiche Methode zur PSA-Therapie und dem DV überlegen.
- Die Thromboserate nach TI ist niedriger als nach DV.
- Die AK (bzw. TAH) beeinflusst die Erfolgsrate der PSA-Therapie negativ, während die Thromboseinzidenz nach der PSA-Therapie durch AK (bzw. TAH) reduziert wird.

### **3.2 Darstellung der Publikation**

Die Publikation wurde im Journal *Angiology* von SAGE Journals veröffentlicht. *Angiology* ist eine englischsprachige Fachzeitschrift für periphere und kardiale Gefäßerkrankungen (2-Jahres Impact Factor 3,299, 5-Jahres Impact Factor 3,027). Im Folgenden wird die vorliegende Studie, die der Publikation als Grundlage diente, kurz zusammengefasst.

Zwischen Januar 2010 und Dezember 2018 wurden insgesamt 468 Patienten mit klinischem Verdacht auf ein PSA mittels farbkodierter Duplexsonographie (Sonographiergerät *HD 11 XE* und einem Linearschallkopf 12-3 MHz der Firma Philips) untersucht und die Ergebnisse ausgewertet. Dabei wurde sowohl ein gegebenenfalls vorliegendes PSA diagnostiziert als auch die oberflächlichen und tiefen Venen beider Beine mittels Kompressionssonographie auf das Vorliegen einer venösen Thrombose hin überprüft. In diese retrospektive Studie wurden 238 Patienten mit diagnostiziertem PSA, Ausschluss einer Beinvenenthrombose zum Zeitpunkt der PSA-Diagnose sowie vollständiger Dokumentation der

Untersuchungen, der PSA-Therapie und der Patientenmedikation (siehe hierzu auch Supplementary figure I) eingeschlossen. Bei gesichertem PSA wurden die Patienten nach erfolgter schriftlicher Aufklärung und Einwilligung mittels DV oder TI therapiert. Vor und zu Beginn dieser Studie war die Anlage eines DV die Methode der Wahl zur PSA-Therapie im Studienzentrum. Die Entscheidung für die jeweilige Behandlungsmethode erfolgte unter Berücksichtigung der anatomischen und klinischen Gegebenheiten des Patienten, der Lokalisation, Länge und Breite des Stichkanals und des PSA sowie der Erfahrung des Therapeuten mit den beiden Therapiemethoden. Bei der Behandlung mittels DV wurde dieser sonographisch kontrolliert über dem PSA angelegt und dem Patienten bis zur Therapieerfolgskontrolle am Folgetag Bettruhe verordnet. Bei vorhandener ärztlicher Expertise für die Durchführung der ultraschallgestützten TI erfolgte die lokale Hautdesinfektion und die sterile sonographische Darstellung des PSA. Für diese Studie wurde ausschließlich die 1 ml-Thrombinampulle mit 500 internationalen Einheiten (IE) Thrombin des Kombinationspräparates Tissucol kit 1 ml Immuno (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) verwendet. Unter Aspiration wurde das PSA mittels 18-Gauge-Injektionskanüle mit über einen Drei-Wege-Hahn konnektierter 10 ml-Kochsalzspritze (Injekt Solo, B. Braun SE, Melsungen, Deutschland) punktiert (NaCl 0,9%). Nach Blutaspiration und sonographischer Kontrolle der Nadelposition (in der Kammer in der Nähe des Aneurysmahalses) wurde unter fortlaufender sonographischer Kontrolle Thrombin verabreicht, bis sich sonographisch durch Echogenitätsanhebung eine Thrombosierung der Aneurysmakammer darstellte. Nach der TI wurden die peripheren Pulse der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis kontrolliert und die Patienten erhielten für kurze Zeit einen Sandsack auf die Injektionsstelle. Anschließend wurde für zwei Stunden ein leichter Druckverband angelegt und Bettruhe verordnet. Am Tag nach der PSA-Therapie erfolgte eine erneute farbkodierte Duplexsonographie zur Therapieerfolgskontrolle und ein Thrombosescreening des kompletten Venensystems beider Beine mittels Kompressionssonographie. Bei erneuter Perfusion des PSA wurde eine weitere Therapie mittels TI oder DV durchgeführt. Falls eine venöse Thrombose diagnostiziert wurde, so erfolgte die Dokumentation und der Beginn einer zum Zeitpunkt der Studie leitliniengerechten Therapie mit Fondaparinux oder NMH in gewichtsadaptierter Dosierung. Die Patientenmedikation in Bezug auf AK und TAH wurde zum Zeitpunkt der PSA-Therapie

aus der Patientenakte retrospektiv erfasst. Die eingeschlossenen Patienten erhielten zur Antikoagulation NMH, UFH, VKA, Fondaparinux und DOAK, während ASS, Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor als TAH verabreicht wurden. Im Zeitraum der Studie gab es in der Klinik bei PSA-Diagnose, mit oder ohne venöse Thrombose, keine über die aktuellen Leitlinien hinausgehenden klinikinternen Vorschriften zur Medikation mit AK und TAH.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit *SPSS Statistics* (Version 22-25 von IBM für Windows und MacOS) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung der Goethe-Universität Frankfurt am Main. Die statistische Vorgehensweise, die durchgeführten Analysen sowie die Ergebnisse der Studie sind in der Publikation vollständig beschrieben, weshalb sie hier nicht erneut im Detail aufgeführt werden.

Durch detaillierte Auswertung der PSA-Charakteristika zeigte sich in Ergänzung zu den in der Publikation aufgeführten Ergebnissen ein signifikanter Unterschied bei der Größenverteilung der PSA auf die Therapien TI und DV. So waren mittels TI therapierte PSA in 91% der Fälle größer als 2,5 cm, wohingegen nur 73% der mit DV therapierten PSA größer als 2,5 cm waren ( $p=0,002$ ). Diesbezüglich hatte der DV auch eine signifikant schlechtere Therapieerfolgsrate von 65% bei PSA größer als 2,5 cm im Vergleich zu einer Erfolgsrate von 84% bei Therapie kleinerer PSA ( $p=0,011$ ).

Die Sicherheit beider Therapieoptionen wurde ebenfalls analysiert, wobei sich nach DV ausschließlich die in der Publikation ausführlich beschriebenen venösen Thrombosen entwickelten. Nach TI wurden zusätzlich in zwei Fällen (2,6%) abgeschwächte periphere Pulse der unteren Extremität im Sinne einer passageren arteriellen Embolie palpirt. Duplexsonographisch konnte in beiden Fällen bereits nach wenigen Minuten ein regelhafter Fluss aller arteriellen Bein-gefäße festgestellt werden und es kam zu keinerlei klinischen Symptomen einer Ischämie.

### **3.3 Diskussion**

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte die signifikante Überlegenheit der TI gegenüber dem DV bei der PSA-Therapie nachgewiesen werden. Sowohl bei der Betrachtung der Therapieerfolgsraten als auch in Bezug auf die

Thromboseinzidenz nach PSA-Therapie zeigte sich die TI überlegen. Eine höhere Therapieerfolgsrate der TI im Vergleich zum DV konnten auch Stone et al in ihrer Übersichtsarbeit belegen.<sup>41</sup> Die absolute Erfolgsrate der TI nach zweimaliger Therapie ist in der vorliegenden Studie vergleichbar mit jener im Review von Stone et al. Abgesehen von zwei klinisch stummen passageren arteriellen Embolien nach TI traten postinterventionell ausschließlich die geschilderten venösen Thrombosen als Komplikationen auf. Die in der Literatur beschriebenen teilweise schwerwiegenden Komplikationen nach TI wie ausgeprägte lokale Schmerzen, Infektionen an der Punktionsstelle, arterielle Verschlüsse mit Extremitätenischämie oder Lungenembolien aufgrund von postinterventionellen Thrombosen wurden in dieser Studie nicht beobachtet.<sup>17,41,42</sup> Als Erklärung für das Ausbleiben ausgeprägter arterieller Verschlüsse wird die gezielte sonographische Kompression des Aneurysmahalses bis zum Sistieren der PSA-Durchblutung vor der Injektion von Thrombin in das PSA angesehen. Denn hierdurch kann das Ausschwemmen von bereits formierten, aber noch nicht fest vernetzten Emboli während der TI in das kommunizierende arterielle Gefäß verhindert werden. Das Ausbleiben von Lungenarterienembolien nach postinterventionellen Thrombosen wird auf das routinemäßige Thrombosescreening nach erfolgter PSA-Therapie zurückgeführt, da so neu aufgetretene Thrombosen frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden konnten. Aus Sicht der Autoren sollte daher die TI zur Therapie des PSA primär eingesetzt werden, wenn die entsprechende ärztliche Expertise zur Durchführung vorhanden ist.

In einigen Studien zur PSA-Therapie werden Thrombosen als postinterventionelle Komplikationen beschrieben, teilweise mit nachfolgender Lungenarterienembolie.<sup>9,17,20</sup> In diesen Studien werden Thromboseraten von absoluten Einzelfällen bis zu maximal 0,5% angegeben. Im Vergleich dazu liegen die Raten an venösen Thrombosen in der vorliegenden Studie um ein Vielfaches höher. Die Studienergebnisse sind jedoch nur eingeschränkt vergleichbar, da in keiner der anderen Studien ein routinemäßiges Thrombosescreening nach PSA-Therapie erfolgte. Venöse Thrombosen präsentieren sich in bis zu 50% der Fälle klinisch stumm (wobei die Zahlen in Abhängigkeit von den Komorbiditäten der Patienten stark variieren), sodass es sehr wahrscheinlich erscheint, dass die tatsächliche Zahl an postinterventionellen Thrombosen in bisherigen Studien unterschätzt

wurde.<sup>43-46</sup> In der Studie von Tzoran et al. konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit tiefer Venenthrombose in 35% der Fälle eine klinisch stumme Lungenarterienembolie erleiden, was wiederum eine höhere Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Lungenarterienembolie zur Folge hat.<sup>47,48</sup> Relativierend ist zu ergänzen, dass in der vorliegenden Studie nur 50% der venösen Thrombosen das tiefe Venensystem betreffen und die restlichen 50% im oberflächlichen und muskulären Venensystem lokalisiert sind. Laut einer Studie von Decousus et al. weisen jedoch wiederum 10% der oberflächlichen Venenthrombosen eine Progredienz auf, weshalb sie klinisch nicht unterschätzt werden dürfen.<sup>49</sup> Bei einer in dieser Studie vorliegenden Gesamtthromboseinzidenz von 17% wird ein routinemäßiges sonographisches Thrombosescreening nach PSA-Therapie zum Zeitpunkt der Therapieerfolgskontrolle insbesondere nach DV empfohlen, aber auch nach TI scheint ein Screening sinnvoll zu sein.

In dieser Studie ergab der Vergleich der Thromboseinzidenzen nach den beiden Therapiemethoden einen signifikanten Unterschied. So zeigte sich nach TI eine um 13% geringere Rate an neu aufgetretenen Thrombosen im Vergleich zum DV. Nach Ansicht der Autoren ist dieser Unterschied im Wesentlichen auf die durch den DV verursachte venöse Stase sowie die Immobilisation der unteren Extremitäten bei verlängerter Bettruhe mit DV zurückzuführen. Bereits Dittmer und Teasell zeigten in ihrer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 1993 auf, dass das Risiko der Thromboseentstehung bei Immobilisation erhöht ist.<sup>50</sup> In neueren Studien konnte zudem in Bezug auf Symptome tiefer Venenthrombosen ein therapeutischer Nutzen der frühen Mobilisation gegenüber strenger Bettruhe nachgewiesen werden, sodass die frühere Mobilisation nach TI in dieser Studie ebenfalls zur geringeren Thromboserate nach TI beigetragen haben könnte.<sup>51-53</sup> Ein grundsätzlich vorstellbarer Einfluss der AK auf die Thromboseinzidenzen nach DV und TI scheint in der vorliegenden Studie nicht ursächlich für die Inzidenzunterschiede zu sein, da in beiden Gruppen etwa die Hälfte der Patienten mit AK behandelt wurden (siehe hierzu auch Supplementary table II). Des Weiteren war auch in beiden Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied zwischen den Thromboseinzidenzen von Patienten mit und ohne AK erkennbar. Die signifikant geringere Thromboseinzidenz stellt aus Sicht der Autoren neben der höheren



Therapieerfolgsrate der TI einen weiteren Vorteil dieser Therapiemethode gegenüber dem DV dar.

Der nachweisbare stärkere Einfluss der AK auf die TI ist durch die kürzere Therapiedauer im Vergleich zum DV erklärbar. Denn AK wie beispielsweise DOAK oder NMH weisen pharmakodynamisch vier Stunden nach erfolgter Gabe einen maximalen Wirkspiegel auf.<sup>54</sup> Wenn nun die TI zum Zeitpunkt des maximalen Wirkspiegels des NMH erfolgt, wird die Wirksamkeit des applizierten Thrombins reduziert, wodurch die TI häufiger frustran verläuft. Im Gegensatz dazu wirkt der DV kontinuierlich über viele Stunden hinweg, sodass sich der therapeutische Nutzen unabhängig vom maximalen Wirkspiegel der AK entfalten kann. Da die geringere Erfolgsrate der TI unter AK auf diesen zeitlichen Zusammenhang zwischen AK-Gabe und PSA-Therapie zurückzuführen ist, sollte nach Ansicht der Autoren bei Diagnose eines PSA die Indikation zur AK (unter anderem mittels NMH oder DOAK) geprüft und direkt vor TI, falls vertretbar, pausiert werden.

Im Hinblick auf die Medikation mit TAH und deren Einfluss auf die Therapieerfolgsraten sowie die Thromboseinzidenz nach PSA-Therapie konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Die prozentual höheren Therapieerfolgsraten von DV und TI bei Patienten mit TAH sind unter Vorbehalt zu interpretieren, da anhand der Studiendaten die Tendenz erkennbar ist, dass Patienten mit TAH seltener AK erhalten haben. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass bei Patienten, die bereits TAH erhalten haben, eine zurückhaltendere Co-Medikation mit AK erfolgt ist. Die prozentual höheren Therapieerfolgsraten unter TAH könnten daher auch auf geringere Raten an AK zurückzuführen sein und nicht kausal mit den TAH in Verbindung stehen. Bei Betrachtung der weiteren Literatur mit Bezug zu TAH bei PSA-Therapie finden sich nur wenige andere Studien mit diesem Untersuchungsschwerpunkt, da der Fokus der meisten Autoren auf der Begleitmedikation mit AK bei PSA-Therapie liegt.<sup>55,56</sup> Bei Patienten mit klarer Indikation für ein Fortführen der TAH-Medikation wie beispielsweise nach Stentimplantation bei Myokardinfarkt sollte diese vor PSA-Therapie keinesfalls unterbrochen werden.

Die in der vorliegenden Studie reduzierten Therapieerfolgsraten unter AK sind nicht signifikant und können daher einen Einfluss von AK auf die Therapieerfolgsraten von TI und DV nicht absolut sicher nachweisen. Aus diesem Grund

ist es notwendig, weitere randomisiert-kontrollierte Studien zur Klärung des Einflusses von AK auf den Therapieerfolg und die Thromboseinzidenz nach DV und TI durchzuführen, um klare Vorgaben im Umgang mit AK bei Patienten mit PSA in der klinischen Praxis zu etablieren. Bis zum Vorliegen derartiger Studienergebnisse bleibt der Umgang mit AK eine individuelle Entscheidung des therapierenden Arztes, die nach gründlicher Risiko-Nutzen-Abwägung gefällt werden sollte.


Zusammenfassend lassen sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie folgende Empfehlungen für die klinische Praxis der PSA-Therapie ableiten:


- Bei vorhandener ärztlicher Expertise für die Durchführung sollte die TI die Therapieoption der ersten Wahl für die PSA-Therapie sein.
- Auch bei Patienten mit AK sollte die TI die Therapieoption der ersten Wahl zur PSA-Therapie darstellen.
- Neben der deutlich höheren Therapieerfolgsrate spricht die wesentlich geringere postinterventionelle Thromboseinzidenz für die Durchführung der TI zur PSA-Therapie.
- Nach erfolgter PSA-Therapie sollte ein routinemäßiges Thrombosescreening mittels venöser Kompressionssonographie beider unterer Extremitäten erfolgen, um neu aufgetretene Thrombosen frühzeitig diagnostizieren und therapieren zu können.
- Vor der PSA-Therapie sollte eine patientenindividuelle Risiko-Nutzen-Abwägung in Bezug auf die AK erfolgen und eine Pausierung der AK unmittelbar vor TI in Betracht gezogen werden.
- Die Medikation mit TAH sollte nur bei Indikation als Sekundärprophylaxe und eindeutiger patientenindividueller Risiko-Nutzen-Abwägung vor der PSA-Therapie unterbrochen werden (eine Pausierung ist aus pharmakologischer Sicht allerdings nur einige Tage vor PSA-Therapie sinnvoll und erscheint in der klinischen Umsetzung daher schwierig).
- Zur genauen Klärung des Umgangs mit AK bei PSA-Therapie sind randomisiert-kontrollierte Studien notwendig.

## **4 Die Publikation**

Juenger J, Mahlmann A, Udelnow A, Bauersachs R, Braun-Dullaeus RC, Herold J. The Role of Anticoagulants and Platelet Aggregation Inhibitors in the Treatment of Pseudoaneurysms and Risk of Venous Thrombosis. *Angiology*. 2022 Dec 5:33197221143321. doi: 10.1177/00033197221143321. Online ahead of print. PMID: 36468771

# The Role of Anticoagulants and Platelet Aggregation Inhibitors in the Treatment of Pseudoaneurysms and Risk of Venous Thrombosis

Angiology  
2022, Vol. 0(0) 1–10  
© The Author(s) 2022  
Article reuse guidelines:  
[sagepub.com/journals-permissions](https://sagepub.com/journals-permissions)  
DOI: 10.1177/00033197221143321  
[journals.sagepub.com/home/ang](https://journals.sagepub.com/home/ang)  


Jonas Juenger, MD<sup>1,2</sup>, Adrian Mahlmann, MD<sup>3</sup>, Andrei Udelnow, MD<sup>4</sup>,  
Rupert Bauersachs, MD<sup>1</sup>, Ruediger C. Braun-Dullaeus, MD<sup>5</sup>, and Joerg Herold, MD<sup>1</sup> 

## Abstract

Pseudoaneurysms (PSA) are one of the most common complications after arterial punctures. This retrospective study examined whether platelet aggregation inhibitors (APT) or anticoagulants (AC) lower the success rates of PSA treatment. A total of 468 patients with PSA were retrospectively analyzed between 2010 and 2018, and 238 were included in the study. Despite co-medication with APT or AC, thrombin injection (TI) was superior to compression bandage (CB) therapy in treating PSA (TIwAC 79 vs CBwAC 51%;  $P = .004$  and TIwAPT 93 vs CBwAPT 54%;  $P = .001$ ). There was no decrease in PSA-associated thrombosis in patients requiring anticoagulation after TI. The success rates of the TI and CB groups were compared in patients with and without AC therapy, and the latter was significantly lower. A reduced success rate was not observed in CB therapy patients requiring APT. In contrast, better results were seen in the TI group. Regarding PSA treatment, TI therapy is significantly superior to CB, including in patients requiring concomitant AC or APT therapy. PSA-associated thrombosis also occurs in patients requiring anticoagulation, and sonography should be performed. Concomitant medication use with APT does not significantly influence PSA therapy success or prevention of PSA-associated thrombosis.

## Keywords

venous thrombosis, pseudoaneurysm, thrombin injection, compression bandage, complication, ultrasonography, bleeding

## Introduction

Endovascular interventions are steadily increasing, resulting in increased vascular complications. Pseudoaneurysms (PSA), hematomas, and arteriovenous (AV) fistulas are the most common complications after catheter-based interventions. The risk of complications is 0.7-6.25%, depending on the intervention type.<sup>1</sup> Pseudoaneurysm arises from femoral artery penetration via direct or accidental penetration of the vessel and after removal of the sheath when compression is insufficient, or the closure system fails.<sup>2,3</sup>

Pseudoaneurysm is an arterial wall disruption resulting in arterial blood outflow to the adjacent extra-luminal tissue. Due to the persisting connection to the arterial bloodstream, blood uninterruptedly runs to the PSA cavum, and this pathophysiological mechanism is responsible for its progression.<sup>3</sup> Pseudoaneurysm extension is associated with severe pain.<sup>4</sup> An endogenous and self-limiting occlusion of the PSA cavum was reported in approximately 30% of cases of small PSA.<sup>5</sup> Until the early 1990s, vascular surgery was the standard therapy for PSA. There is approximately a 100% success rate of PSA

switch;<sup>6</sup> however, the complication rate, wound healing disorders, wound infections, lymph fistulas thrombosis, and permanent neuralgia can be approximately 21%.<sup>3</sup>

The thrombin injection (TI) method was first reported in 1986 by Cope and Zeit, and our study group has applied, further developed, and scientifically processed this method.<sup>2,3,7-9</sup> Femoral arterial access remains a widely used

<sup>1</sup>Department of Vascular Medicine - Angiology, Klinikum Darmstadt, Germany

<sup>2</sup>Children's Hospital Prinzessin Margaret, Darmstadt, Germany

<sup>3</sup>Center for Vascular Medicine, Clinic of Angiology, St.-Josefs-Hospital, Katholisches Krankenhaus Hagen gem. GmbH, Germany

<sup>4</sup>Department of Surgery, Dietrich Bonhoeffer Diakonie Hospital, Neubrandenburg, Germany

<sup>5</sup>Department of Cardiology and Angiology, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Germany

## Corresponding Author:

Joerg Herold, Department of Vascular Medicine - Angiology, Klinikum Darmstadt, Grafenstraße 9, Darmstadt 64283, Germany.

Email: [joerg\\_herold@hotmail.com](mailto:joerg_herold@hotmail.com)

method for more complex percutaneous coronary and primary access for peripheral interventions.

A previous study by Herold et al revealed that thrombosis in the lower extremities occurred in approximately 25.4% of patients with PSA and compression bandage (CB) therapy.<sup>7</sup> The incidence proportion of thrombosis was significantly reduced in patients with PSA after catheter intervention treated with TI. Among these, 6.4% had venous thrombosis (25.4 vs 6.4%;  $P = .013$ ). The role of anticoagulants (AC) and antiplatelet therapy (APT) in PSA therapy and venous thrombosis risks were investigated in the present study. The incidence proportion of thrombosis were retrospectively investigated with concomitant medication use, including APT, low molecular weight heparins, or vitamin K antagonists. This study focused on iatrogenic PSA in the femoral arteries and retrospectively examined non-randomized patients.

## Methods

In this retrospective, non-randomized study, we included patients in whom PSA was developed after endovascular interventions. Patients with PSA were analyzed between 2010 and 2018. Patients were included when the complete venous system of the lower extremities was examined before and after PSA treatment to detect new thrombotic events.

Patients who demonstrated additional AV fistulas, sensitivity disorders, motor impairment, or arterial perfusion deficits underwent vascular surgery and were excluded from the study.

After written informed consent was obtained and the patients were disinfected, the cavum of the PSA was displayed using a 12-3 MHz linear transducer (Philips Medical Systems DMC GmbH, Hamburg, Germany). The thrombin component of the Tissucol kit immuno<sup>®</sup> (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) was injected into the cavum, and it was stopped when hemostasis in the PSA started.<sup>2</sup> Pseudoaneurysms were treated using a CB (which was the standard of care at the trial center prior to this study) or thrombin which was injected by an experienced operator. After 24 h, the success of the intervention (TI or CB) was evaluated. Superficial veins, the entire deep vein system, and muscle veins were screened for new thrombosis. The study was approved by the ethics committee of our center.

## Statistics

The statistical analysis was conducted using SPSS Statistics (Version 22-25 from IBM for Windows). Metric data were presented as mean  $\pm$  standard deviation. Ordinal and nominal variables were expressed as percentages or absolute values. Normal distribution was analyzed using the Kolmogorov–Smirnov test to compare the distribution of the baseline characteristics. Due to the lack of normal distribution, the data were compared using the Mann–Whitney  $U$  test and Fisher test for metric and nominal variables, respectively. Nominal

variables were determined using Pearson's 4-panel table and the chi-square test or Fisher's test (when sample sizes were  $< 25$  or there was an expected frequency of  $< 5$  for any panel of the 4-panel table).  $P$ -values comparing incidence proportions between the groups were determined from an adjusted analysis using a multivariate logistic regression analysis including variables with significant differences in baseline characteristics (Table 1). Statistical significance was set at  $P < .05$ , and the  $P$ -values were two-tailed. Risk factors for developing venous thrombosis were preselected using univariate data analysis ( $P \leq .25$ ) or were selected by the author based on an expected influence on the venous thrombosis. This analysis was supplemented by multivariate logistic regression analysis using backward selection (model threshold 0.1 for exclusion). The omnibus test of the model coefficients (significant when  $P < .05$ ) and the Hosmer–Lemeshow test (significant when  $P < .05$ ) analyzed the model quality. In addition to missing indications of numerical problems in the multivariate logistic regression model, phi-coefficients were used searching for strong correlations between the included variables in the multivariate logistic regression analysis. This made determining the independent risk factors for thrombosis development after PSA therapy possible.

## Results

A total of 468 patients with PSA were retrospectively analyzed for the study between 2010 and 2018. After applying the inclusion and exclusion criteria and data collection, 238 patients were included in this retrospective, non-randomized study. Nevertheless, both groups only differed significantly in the parameters weight and atrial fibrillation (Table 1). The study flow chart is presented in [supplementary Figure 1](#).

### Comparing the Success Rates of CB and TI

Regardless of co-medication, TI was superior to CB therapy in treating PSA (TI 86% vs CB 52%;  $P < .001$ ; Figure 1).

Successful PSA treatment was achieved in 86% of the patients after one TI. Nevertheless, a few patients in the TI group needed subsequent thrombin bolus injection or a prolonged CB period. After the second attempt, 93% of the PSAs were successfully treated using CB and 99% with TI bolus ( $P = .09$ ).

### The Role of AC in PSA Treatment

The success rates of the TI were significantly higher compared with the CB group in patients without anticoagulation therapy (TIw/oAC 97% vs CBw/oAC 57%;  $P = .001$ ) and in patients requiring concomitant anticoagulation therapy (TIwAC 79% vs CBwAC 51%;  $P = .004$ ) (Figure 2).

Compression bandage therapy in patients requiring anticoagulation presents a 6% reduction of success rate (CBw/oAC 57% vs CBwAC 51%;  $P = .38$ ); however, this negative

**Table 1.** This was a Retrospective, Non-Randomized Study. Nevertheless, in Comparing Baseline Characteristics, Both Groups Only Differed Significantly in Distribution Atrial Fibrillation and Weight.

|   | Total n = 238                |     | TI n = 78                    |    | CB n = 160                   |     | P     |
|---|------------------------------|-----|------------------------------|----|------------------------------|-----|-------|
|   | Mean ± SDS or Percentage (n) | N   | Mean ± SDS or Percentage (n) | n  | Mean ± SDS or Percentage (n) | N   |       |
| Age (years)                                   | 70 ± 11                      | 236 | 70 ± 12                      | 76 | 70 ± 11                      | 160 | .933  |
| Male (%)                                      | 56% (133)                    | 238 | 58% (45)                     | 78 | 56% (89)                     | 160 | .782  |
| Height (cm)                                   | 169 ± 8                      | 228 | 170 ± 9                      | 71 | 168 ± 8                      | 156 | .338  |
| Weight (kg)                                   | 82 ± 17                      | 228 | 85 ± 17                      | 71 | 80 ± 16                      | 157 | .048  |
| Systolic blood pressure (mmHg)                | 142 ± 26                     | 217 | 143 ± 26                     | 67 | 141 ± 26                     | 150 | .821  |
| Diastolic blood pressure (mmHg)               | 68 ± 14                      | 217 | 70 ± 13                      | 67 | 67 ± 14                      | 150 | .276  |
| Mean arterial pressure (mmHg)                 | 96 ± 16                      | 217 | 96 ± 15                      | 67 | 95 ± 17                      | 150 | .766  |
| Cardiovascular risk factors and comorbidities |                              |     |                              |    |                              |     |       |
| Obesity (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )          | 31% (71)                     | 228 | 35% (25)                     | 71 | 29% (46)                     | 157 | .440  |
| CHD   | 79% (172)                    | 219 | 70% (47)                     | 67 | 82% (125)                    | 152 | .051  |
| AFib  | 40% (93)                     | 232 | 50% (37)                     | 74 | 35% (56)                     | 158 | .044  |
| Diabetes mellitus                             | 37% (84)                     | 228 | 42% (30)                     | 71 | 34% (54)                     | 157 | .300  |
| Hypertension                                  | 92% (205)                    | 224 | 94% (65)                     | 69 | 90% (140)                    | 155 | .440  |
| Dyslipidemia                                  | 55% (115)                    | 209 | 55% (36)                     | 65 | 55% (79)                     | 144 | 1.000 |
| Positive family history for heart diseases    | 23% (46)                     | 201 | 25% (15)                     | 61 | 22% (31)                     | 140 | .717  |
| Smoker  | 46% (86)                     | 209 | 52% (34)                     | 65 | 43% (62)                     | 144 | .233  |
| Prior DVT or PE                               | 9% (21)                      | 233 | 12% (9)                      | 74 | 8% (12)                      | 159 | .325  |
| Prior or active neoplasia                     | 21% (47)                     | 228 | 24% (17)                     | 70 | 19% (30)                     | 158 | .378  |
| Prior or active PAD                           | 11% (26)                     | 233 | 12% (9)                      | 74 | 11% (17)                     | 159 | .824  |
| CKD stage 3 or higher                         | 39% (84)                     | 218 | 48% (31)                     | 65 | 35% (53)                     | 153 | .094  |

Abbreviations: n: total sample size; TI: thrombin injection; CB: compression bandage; p: p-value; SDS: standard deviation score; CHO: coronary heart disease; AFib: atrial fibrillation; DVT: deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; PAD: peripheral artery disease; CKD: chronic kidney disease, stages according to the definition by the National Kidney Foundation.

effect was more pronounced (−18%) in the TI group (TIw/oAC 97% vs TIwAC 79%;  $P = .22$ ) (Figure 2).

### The Role of AC in the Incidence of Thrombosis

Significantly more thrombosis occurred in lower extremities after applying a CB than after TI (21.3 vs 7.7%;  $P = .039$ ) (Figure 3); however, no patient died in both groups. After PSA therapy, 17% of the patients (40 out of 238 patients) developed new thrombosis in the veins of lower extremities. The location of thrombosis was distributed as follows: 51% in the deep vein system, 36% in the muscle veins of the lower leg (soleal and/or gastrocnemius veins), and 13% in the superficial vein system (small and/or great saphenous veins). A graphical visualization of the data is shown in supplementary figure II. There was no decrease in PSA-associated thrombosis in patients requiring anticoagulation after TI (TIw/oAC 7% vs TIwAC 8%;  $P = .84$ ) (Figure 4).

Thrombosis occurred less frequently after TI therapy, which was evident in patients with and without AC compared to the CB group (TIw/oAC 7% vs CBw/oAC 25% ( $P = .07$ ) and TIwAC 8% vs CBwAC 20% ( $P = .17$ ), respectively) (Figure 4). In the CB group, there was a 5% reduction in thrombosis occurrence in patients requiring anticoagulation.

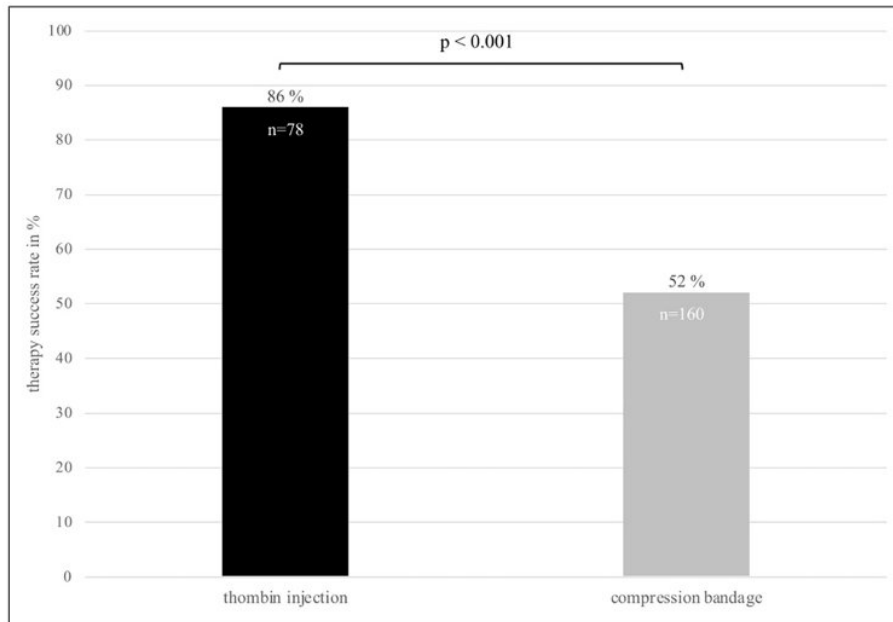
However, the result was not significant (CBw/oAC 25% vs CBwAC 20%;  $P = .59$ ) (Figure 4).

### The Role of APT in PSA Treatment

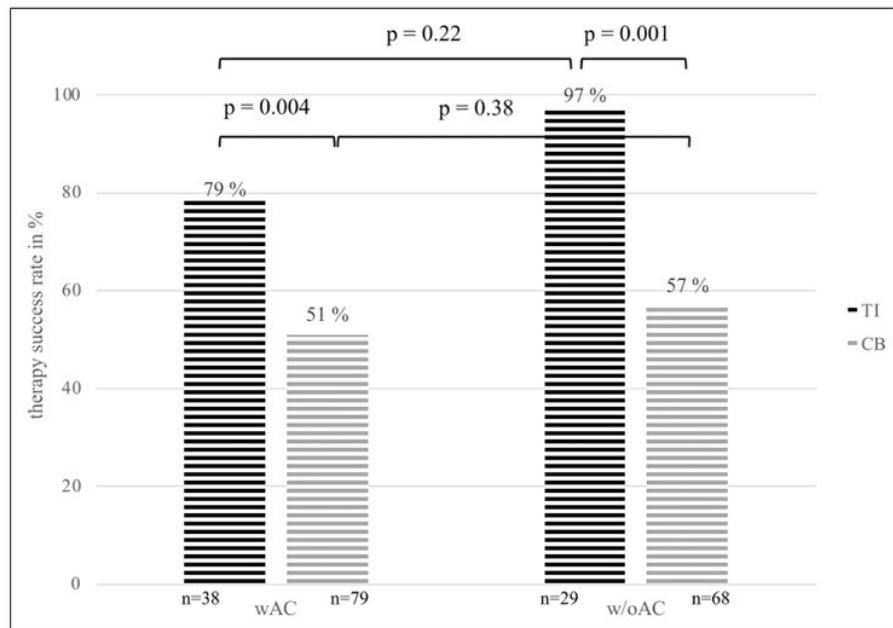
The success rates of TI were compared with the CB group both in patients without APT therapy (TIw/oAPT 75% vs CBw/oAPT 52%;  $P = .04$ ) and in patients with APT therapy (TIwAPT 93% vs CBwAPT 54%;  $P < .001$ ) which were significantly higher (Figure 5). Compression bandage therapy in patients requiring APT revealed no reduction in the success rate (CBw/oAPT 54% vs CBwAPT 52%;  $P = .34$ ); however, better results were observed in the TI group (TIw/oAPT 75% vs TIwAPT 93%;  $P = .27$ ) (Figure 5).

### The Role of APT in the Incidence of Thrombosis

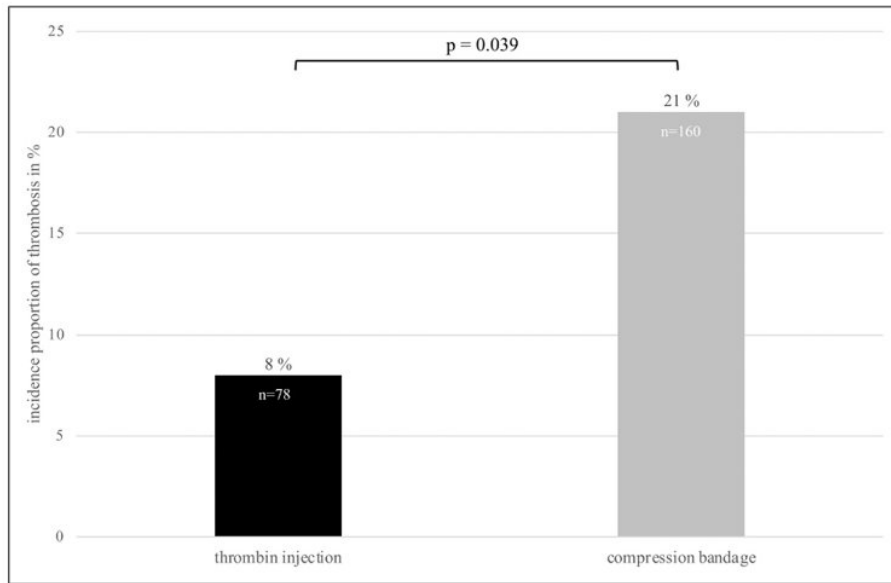
In patients with APT, less significant thrombosis occurred when TI was used instead of CB (CBwAPT 25% vs TIwAPT 7%;  $P = .025$ ). There was no significant difference in PSA-associated thrombosis between patients for whom APT was used and those without APT, within TI (TIwAPT 7% vs TIw/oAPT 8%;  $P = .55$ ) or CB groups (CBwAPT 25% vs CBw/oAPT 11%;  $P = .26$ ) (Figure 6).



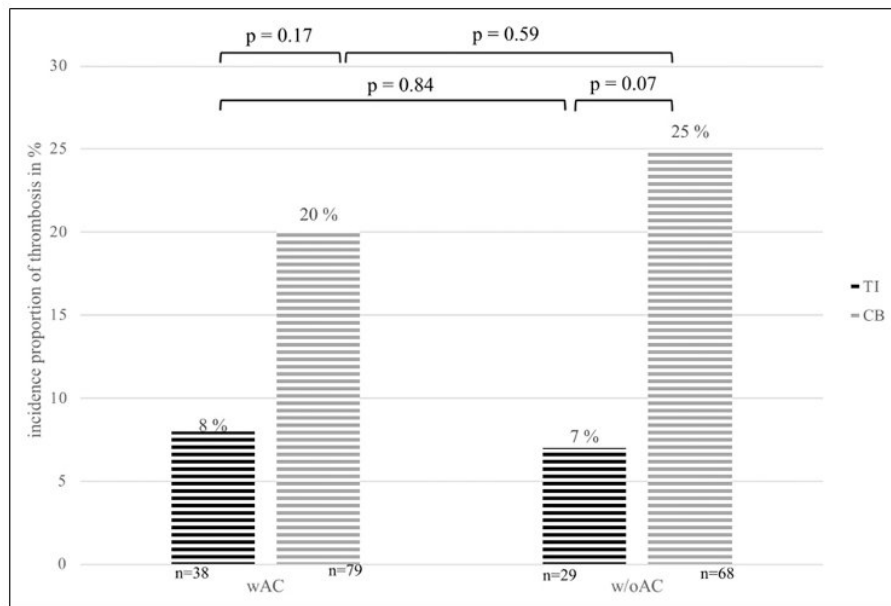
**Figure 1.** The overall success rate of pseudoaneurysm therapy. Success rates are presented as percentages for patients treated with thrombin injection (black) and for patients treated with compression bandages (gray),  $P$ -value from adjusted multivariate logistic regression analysis,  $n$  = total sample size.



**Figure 2.** The success rate of pseudoaneurysm therapy in patients treated using thrombin injection (TI) or compression bandages (CB) with or without anticoagulation therapy (AC). Success rates are presented as percentages for patients with (w) and without (w/o) anticoagulation therapy,  $P$ -value from adjusted multivariate logistic regression analysis,  $n$  = total sample size.

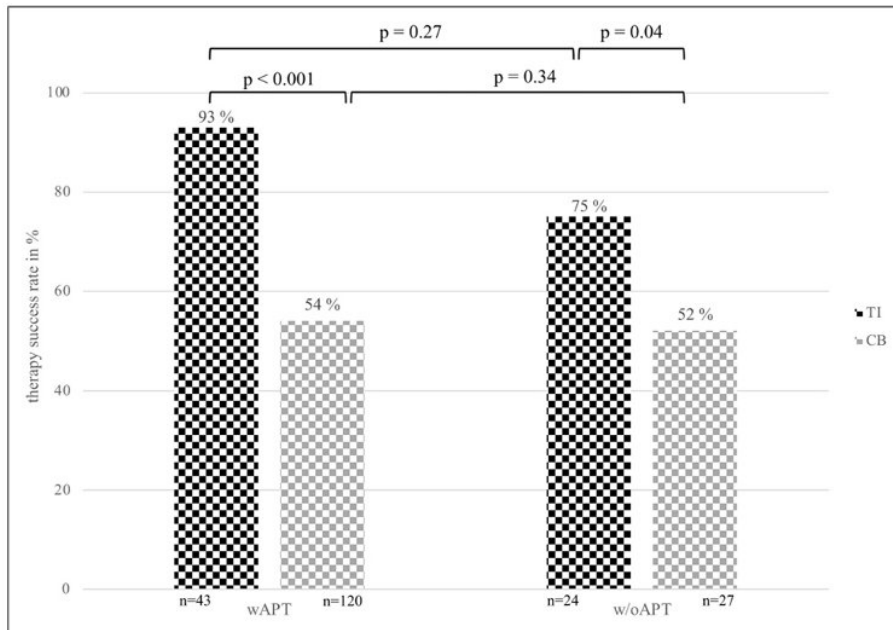


**Figure 3.** The incidence proportion of thrombosis after pseudoaneurysm therapy in patients treated using thrombin injection (black) or compression bandages (gray). Incidence proportions of thrombosis are expressed as percentages for patients treated using thrombin injection or compression bandages, *P*-value from adjusted multivariate logistic regression analysis, n = total sample size.

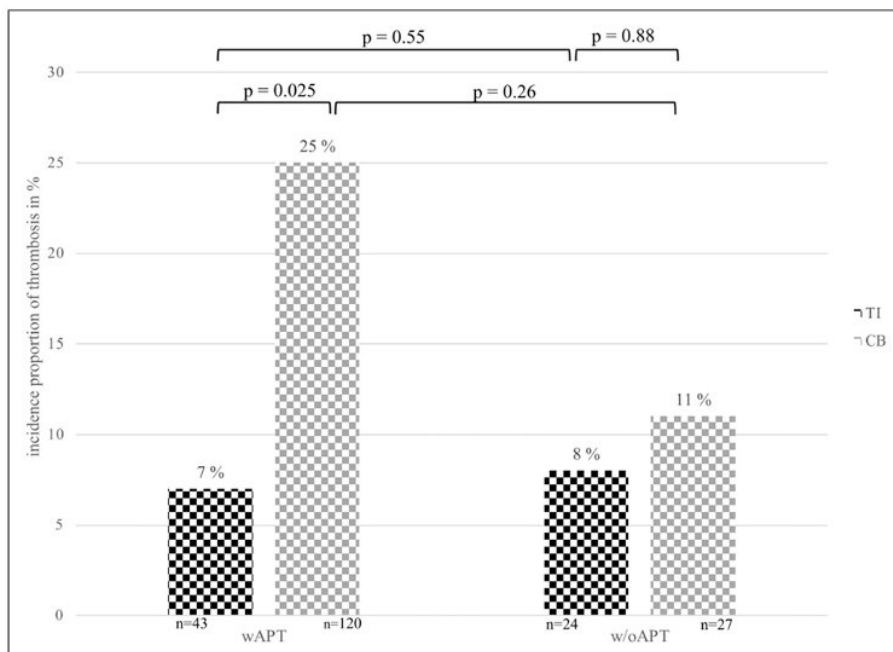


**Figure 4.** The incidence proportion of thrombosis after pseudoaneurysm therapy in patients treated with thrombin injection (TI) or compression bandages (CB) with or without anticoagulation therapy (AC). Incidence proportions of thrombosis are expressed as percentages for patients treated using thrombin injection (black) or compression bandages (gray) with (w) and without (w/o) anticoagulation therapy, *P*-value from adjusted multivariate logistic regression analysis, n = total sample size.





**Figure 5.** The success rate of pseudoaneurysm therapy in patients treated using thrombin injection (TI) or compression bandages (CB) with or without antiplatelet therapy (APT). The success rates are presented as percentages for patients with (w) and without (w/o) antiplatelet therapy, *P*-value from adjusted multivariate logistic regression analysis, *n* = total sample size.



**Figure 6.** The incidence proportion of thrombosis after pseudoaneurysm therapy in patients treated using thrombin injection (TI) or compression bandages (CB) with or without antiplatelet therapy (APT). Incidence proportions of thrombosis are expressed as percentages for patients with (w) and without (w/o) antiplatelet therapy, *P*-value from adjusted multivariate logistic regression analysis, *n* = total sample size.

In the logistic regression analysis, the risk of developing lower extremities thrombosis in patients > 65 years was 5.8 times greater than in patients < 65 years. [Supplementary Table I](#) presents the risk factors for thrombosis.

## Discussion

The rise in vascular catheter procedures increases the number of vascular access complications, such as PSA. The use of AC or dual antiplatelet strategies makes attaining prompt hemostasis at vascular access sites more challenging. Approximately 8.8% of vascular complications occur after coronary arteriography.<sup>10</sup>

The results of this study demonstrate higher success rates of TI compared with CB treatment. The success rates of the TI group were compared with the CB group in patients without anticoagulation therapy and in patients requiring concomitant anticoagulation therapy, and the latter was significantly higher.

Therefore, our study considered the influence of AC on the success rates of TI in PSA treatment. Here, it is revealed that patients using AC present a lower rate of PSA occlusion than those for whom AC is not used.

Surprisingly, this negative effect of anticoagulation on the occlusion rate is not as pronounced in the CB group compared with the TI group. An explanation for this could be that the coagulative effect of thrombin is therapeutically inhibited in patients taking AC. The low molecular weight heparins and oral Xa inhibitors have similar effectiveness and similar half-life pharmacokinetics, namely, a peak level approximately 4 h after subcutaneous injection or oral substitution, meaning that at this time, the maximum AC concentration is attained, which counteracts the coagulation cascade activation by the injected thrombin in the PSA.<sup>11,12</sup> When applying a CB, which is usually overnight and approximately for 24 h, this influence is not observed. The pressure bandage exerts a continuous compressive effect on blood inflow into the PSA, which most likely results in low AC levels, leading to complete thrombosis of the PSA cavity.

A positive influence on thrombosis occurrence within the CB group could be exhibited if AC were used for patients. In other words, fewer thrombosis occurred if patients were receiving AC. Therefore, anticoagulation negatively influences the overall superior effect of TI; however, it could also have a protective effect on thrombosis development if this influence is analyzed only within the CB group.

### *Antiplatelet Therapy Does Not Affect TI Success*

The conclusions made on the influence of AC in PSA therapy and thrombosis development cannot be confirmed when evaluating the influence of APT on the parameters mentioned above.

Our study revealed that APT did not reduce the success rates of TI, which is superior to CB. The success rates of TI in patients with or without APT and thrombosis occurrence in the

patient groups did not differ significantly in our analyses. Thus, APT does not influence thrombosis development and does not reduce the success rates of TI in PSA treatment.

Using this approach and calculations to evaluate APT role in the thrombosis occurrence in patients treated using a pressure bandage, no relevant influence could be estimated. Success rates in patients treated with a pressure bandage and simultaneously receiving APT were not significantly different from patients without APT.

Our data analysis revealed that patients who received low molecular weight heparins on the same day before TI present significantly poorer success rates in PSA treatment than patients who did not. Therefore, we recommend that patients with PSA who receive low molecular weight heparins in the morning and evening should be administered in the evening after the scheduled TI. Most low molecular weight heparins peaked 4 h after subcutaneous injection.<sup>12</sup> When the therapeutic TI is scheduled to coincide with the peak clearance attainment, the success of the therapy decreases. The same applies to the use of direct oral AC. We recommend interrupting the administration of low molecular weight heparin in the morning before the scheduled TI. The same applies to low molecular weight heparins administered daily in the morning. After the PSA cavity has been successfully closed using TI, low-molecular heparin can be administered 2 h after TI. In cases of doubt or patients with renal insufficiency, it is advisable to determine the Xa level before TI.

Administering APT did not reduce the success of a TI. Antiplatelet therapy such as acetylsalicylic acid has a significantly longer half-life and must be administered without interruption; for example, after a heart attack with stent implantation, APT should not be interrupted. The situation is different in using acetylsalicylic acid for secondary prophylaxis, such as for patients without acute myocardial infarction or in case of new stent implantation. This prevails over a patient's risk-benefit assessment.

Not all PSAs require treatment considering that spontaneous occlusions were described, mainly in the case of low volume PSA.

Nevertheless, minor PSA can also result in venous thromboembolism. Holding the AC therapy may help occlude the PSA but provoke the onset of thrombosis elsewhere. The chance of spontaneous occlusion is significantly higher with a small rather than a large PSA.<sup>13</sup>

Surgical therapy for PSA should be reserved for neurological or movement disorders, ischemia due to arterial blood supply compression or the development of a compartment syndrome, and large, uncontrollable PSAs with bleeding.<sup>2</sup>

Alternatives to surgical treatment and TI include the administration of fibrin, collagen, and histoacryl to stop blood flow to the PSA with comparable treatment results.<sup>14-19</sup> Endovascular procedures, such as stent implantation or PSA coiling, were studied; however, it was accompanied by vascular access and a second vessel injury risk.<sup>20</sup> Another possibility is occluding the branch canal using .9% sodium

chloride solution and force occlusion of the inflow.<sup>21</sup> However, the influence of thrombosis and complications was not investigated for these therapeutic options. These methods have the same aim; to stop perfusion and PSA progression. Nevertheless, after successfully applying these strategies, the PSA mass and the resulting irritation remain, triggering vein thrombosis.

### The Role of Thrombosis

Sonography is the gold standard for detecting PSA and thrombosis, with a sensitivity and specificity of 98.4% and 100%, respectively.<sup>22</sup> Every fifth patient demonstrates venous thrombosis within lower extremities after CB application, whereas only 7% were positive for thrombosis after TI. Based on this fact and better success rates, TI should be used as the first choice for PSA treatment, in our opinion. Thrombosis occurs less frequently under TI therapy, which is evident in patients with and without AC compared to the CB group. Studies concerning the role of thrombosis after PSA treatment complications remain rare. La Perna et al observed muscle vein thrombosis around the soleus muscle in one patient.<sup>23</sup> Meis et al detected three thrombosis in a cohort of 940 patients.<sup>24</sup>

No uniform strategy exists for treating isolated muscle vein thrombosis; nevertheless, the following must be carefully considered. However, diagnosing and treating lower extremity thrombosis require essential expertise.<sup>25</sup> In contrast to proximal thrombosis, the therapeutic regimen for muscle vein thrombosis or isolated distal lower extremity thrombosis is not clearly defined.

Decousus et al studied patients with isolated superficial vein thrombosis (SVT) over three months.<sup>26</sup> Patients with thrombosis within the deep venous system or pulmonary embolism were excluded. Complications or progression due to SVT were observed in 10.2%. In addition to the progress and recurrence of SVT, this also included thrombosis of the deep venous system and pulmonary artery embolism. Di Minno et al concluded that the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with SVT should not be neglected, and close monitoring is required to initiate therapeutic steps at the right time.<sup>27</sup>

Data demonstrates that pulmonary embolism risk due to an isolated distal femoral vein thrombosis is approximately 6.2%.<sup>28</sup>

There is currently no uniform strategy for further procedures in treating PSA after manual compression. The duration and method of the compression system vary.

According to the guidelines, based on the ultrasound findings, thrombosis of the deep vein system of the lower extremity and femoral vein were treated using AC for three months since the trigger was the PSA intervention.<sup>29</sup>

### Limitations

This was a retrospective, non-randomized study, and a selection bias could not be excluded, especially due to the different data

collection times. Despite the balance between both groups, there may be a confounding variable that could not be controlled. Nonetheless, comparing baseline characteristics, both groups only differed significantly in atrial fibrillation distribution and weight an approximately uniform distribution can be assumed. Implementing ultrasound-assisted compression, performed by younger medical assistants, revealed a steep learning curve. However, thrombin was preferably injected by physicians with professional experience; therefore, the application also required the presence of experienced personnel. Regarding PSA size, there was no predetermined limit beyond which it should be treated with compression or TI. It was revealed that smaller PSAs were often treated using compression; therefore, there was no uniform distribution between the groups. Randomized studies are required to investigate this aspect. Due to the time of data collection, the AC drugs used in our study differ from those currently used, with only a few patients on direct oral AC in our study population. Statistical limitations could occur with the performed adjustment due to the smaller sample size. As the adjusted results are not from an exact test, results near the significance level of  $\alpha = 5\%$  should be interpreted with care.

### Conclusion

- More thrombosis occurred in lower extremities after applying a pressure bandage than after TI.
- TI should be used as the first choice for PSA treatment.
- Sonography is the gold standard for detecting PSA and thrombosis.

### Acknowledgments

Prof. Dr. Eva Herrmann: Institute for Biostatistics and Mathematical Modeling Goethe University, Frankfurt am Main. Dr. Ümniye Balaban; Institute for Biostatistics and Mathematical Modeling Goethe University, Frankfurt am Main. We would like to thank Editage (<https://www.editage.com>) for English language editing.

### Author Contributions

All authors contributed to: (1) conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and (3) final approval of the version to be published.

### Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: J. Juenger received travel support from Bayer. R. C. Braun-Dullaeus has no disclosures. A. Mahlmann received sponsoring for symposiums from Bayer, LEO Pharma, BMS/Pfizer, Medtronic, GORE, SOT Austria. A. Udelnow has no disclosures. R.M. Bauersachs acted as a principal investigator in anticoagulation studies by Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, LEO, and Pfizer and has received honoraria for advisory boards or lectures from

Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, LEO, and Pfizer. J. Herold received honoraria for advisory boards and travel support from Leo Pharma, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Daiichi Sankyo, and Boehringer Ingelheim/Lilly.

### Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

### German Clinical Trials Register

RKS number 00009961, [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00009961](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00009961)

### ORCID iD

Joerg Herold  <https://orcid.org/0000-0003-0765-312X>

### Supplemental Material

Supplemental material for this article is available online.

### References

1. Agrawal SK, Pinheiro L, Roubin GS, et al. Nonsurgical closure of femoral pseudoaneurysms complicating cardiac catheterization and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:610-615.
2. Peters S, Braun-Dullaeus R, Herold J. Pseudoaneurysm incidence, therapy and complications. *Hämostaseologie.* 2018;38:166-172.
3. Spazier M, Meyer F, Bauersachs R, Herold J. Modern finding-specific and patient-adapted management of peripheral pseudoaneurysms after arterial access. *Zentralbl Chir.* 2020;145:438-444.
4. Roberts SR, Main D, Pinkerton J. Surgical therapy of femoral artery pseudoaneurysm after angiography. *Am J Surg.* 1987;154:676-680.
5. Babu SC, Piccorelli GO, Shah PM, Stein JH, Clauss RH. Incidence and results of arterial complications among 16,350 patients undergoing cardiac catheterization. *J Vasc Surg.* 1989;10:0113-0116.
6. Perler BA. Surgical treatment of femoral pseudoaneurysm following cardiac catheterization. *Cardiovasc Surg.* 1993;1:118-121.
7. Herold J, Peters S, Juenger J, et al. High incidence of deep vein thrombosis during the treatment of pseudoaneurysms- A retrospective nonrandomized study. *Vasa.* 2021;50:231-239.
8. Stolt M, Braun-Dullaeus R, Herold J. Do not underestimate the femoral pseudoaneurysm. *Vasa.* 2018;47:177-186.
9. Cope C, Zeit R. Coagulation of aneurysms by direct percutaneous thrombin injection. *Am J Roentgenol.* 1986;147:383-387.
10. Paganin AC, Beghetto MG, Feijó MK, Matte R, Sauer JM, Rabelo da Silva ER. Vascular complications in patients who underwent endovascular cardiac procedures: ulticenter cohort study. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2018;26:3060.
11. Leil TA, Feng Y, Zhang L, Paccaly A, Mohan P, Pfister M. Quantification of apixaban's therapeutic utility in prevention of venous thromboembolism: selection of phase III trial dose. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88:375-382.
12. Kubitzka D, Becka M, Schweser S, Voith B. Investigation of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between rivaroxaban and enoxaparin in healthy male subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013;2:270-277.
13. Paulson EK, Hertzberg BS, Paine SS, Carroll BA. Femoral artery pseudoaneurysms: value of color doppler sonography in predicting which ones will thrombose without treatment. *Am J Radiol.* 1992;159:1077-1081.
14. Loose HW, Haslam PJ. The management of peripheral arterial aneurysms using percutaneous injection of fibrin adhesive. *Br J Radiol.* 1998;71:1255-1259.
15. Hamraoui K, Ernst SMPG, Van Dessel PFHM, et al. Efficacy and safety of percutaneous treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysm by biodegradable collagen injection. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1297-1304.
16. Del Corso A, Vergaro G. Percutaneous treatment of iatrogenic pseudoaneurysms by cyanoacrylate-based wall-gluing. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36:669-675.
17. Griviau L, Chevallier O, Marcelin C, et al. Percutaneous ultrasound-guided balloon-assisted embolization of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms with Glubran®2 cyanoacrylate glue: safety, efficacy and outcomes. *Quant Imag Med Surg.* 2018;8:796-803.
18. Menon N, Drucker CB, Bhardwaj A, Kalsi R, Crawford RS, Sarkar R. Flow reduction-aided thrombin injection for complex femoral pseudoaneurysm: case series and review of the literature. *J Vasc Surg.* 2018;67:1630-1631.
19. Hayakawa N, Kodera S, Miyauchi A, et al. Effective treatment of iatrogenic femoral pseudoaneurysms by combined endovascular balloon inflation and percutaneous thrombin injection. *Cardiovasc Interv Ther.* 2022;37:158-166.
20. Jain SP, Roubin GS, Iyer SS, Saddekni S, Yadav JS. Closure of an iatrogenic femoral artery pseudoaneurysm by transcatheter coil embolization. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996;39:317-319.
21. Finkelstein A, Bazan S, Halkin A, et al. Treatment of post-catheterization femoral artery pseudo-aneurysm with para-aneurysmal saline injection. *Am J Cardiol.* 2008;101:1418-1422.
22. Hach-Wunderle V, Gerlach H, Konstantinides S, et al. Diagnostik und therapie der venenthrombose und der lungenembolie – Pocket-Version. *Vasa.* 2016;45:1-48.
23. La Perna L, Olin JW, Goines D, Childs MB, Kenneth O. Ultrasound-guided thrombin injection for the treatment of postcatheterization pseudoaneurysms. *Circulation.* 2000;102:2391-2395.

24. Meis A, Osada N, Schlegel PM, Fischbach R, Heindel W, Kloska SP. Sonographic follow-up of the access site after arterial angiography. *J Ultrasound Med.* 2009;28:1151-1157.
25. Herold J, Bauersachs R. Die Unterschenkelvenenthrombose - Eine Erkrankung für Spezialisten. *Phlebologie.* 2018;47:319-326.
26. Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2010;152:218-224.
27. Di Minno MN, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemostasis.* 2016; 14:964-972.
28. Wu AR, Garry J, Labropoulos N. Incidence of pulmonary embolism in patients with isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5:274-279.
29. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61:9-82.

## 5 Darstellung des eigenen Anteils an der Publikation

Jonas Jünger hat maßgeblich an nachfolgend aufgeführten Arbeitsschritten mitgewirkt:

- Planung und Konzipierung der Studie in Zusammenarbeit mit PD Dr. Jörg Herold
- Extraktion der retrospektiven Studiendaten
- Verarbeitung und Auswertung der Studiendaten (inklusive statistischer Analyse in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung Zentrum für Gesundheitswissenschaften der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt)
- Interpretation und Diskussion der Studienergebnisse
- Erstellung des Manuskripts zur Publikation in Zusammenarbeit mit PD Dr. Jörg Herold
- Einreichung des Manuskripts zur Publikation bei *Angiology*
- Korrespondenz mit *Angiology* und Überarbeiten des Manuskripts nach erfolgtem Peer-Review in Zusammenarbeit mit PD Dr. Jörg Herold
- Erstellen dieser publikationsbasierten Dissertationsschrift

## 6 Literaturverzeichnis

1. Meis A, Osada N, Schlegel PM, Fischbach R, Heindel W, Kloska SP. Sonographic Follow-up of the Access Site After Arterial Angiography. *J Ultrasound Med.* 2009;28(9):1151-1157. doi:<https://doi.org/10.7863/jum.2009.28.9.1151>
2. Heintzen MP, Strauer BE. Periphere arterielle Komplikationen nach Herzkatheteruntersuchung. *Herz.* 1998;23(1):4-20. doi:10.1007/BF03043007
3. Agrawal SK, Pinheiro L, Roubin GS, et al. Nonsurgical closure of femoral pseudoaneurysms complicating cardiac catheterization and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(3):610-615. doi:10.1016/0735-1097(92)90015-F
4. Cope C, Zeit R. Coagulation of aneurysms by direct percutaneous thrombin injection. *Am J Roentgenol.* 1986;147(2):383-387.
5. Tisi P V., Callam MJ. Treatment for femoral pseudoaneurysms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(11). doi:10.1002/14651858.CD004981.pub4
6. Loose HW, Haslam PJ. The management of peripheral arterial aneurysms using percutaneous injection of fibrin adhesive. *Br J Radiol.* 1998;71(852):1255-1259. doi:10.1259/bjr.71.852.10318997
7. Hamraoui K, Ernst SMPG, Van Dessel PFHM, et al. Efficacy and safety of percutaneous treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysm by biodegradable collagen injection. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(8):1297-1304. doi:10.1016/S0735-1097(02)01752-7
8. Khalid M, Murtaza G, Kanaa M, Ramu V. Iatrogenic Pseudoaneurysm: An Uncommon Cause of Deep Vein Thrombosis. *Cureus.* 2018;10(3):3-7. doi:10.7759/cureus.2375
9. La Perna L, Olin JW, Goines D, Childs MB, Kenneth O. Ultrasound-guided thrombin injection for the treatment of postcatheterization pseudoaneurysms. *Circulation.* 2000;102(19 SUPPL.):2391-2395.
10. Grabo DJ, DiMuzio PJ, Kairys JC, McIlhenny SE, Crawford AG, Yeo CJ. Have endovascular procedures negatively impacted general surgery training? *Ann Surg.* 2007;246(3):472-477. doi:10.1097/SLA.0b013e3181485652
11. Nandivada P, Lagisetty KH, Giles K, et al. The impact of endovascular procedures on fellowship training in lower extremity revascularization. *J Vasc Surg.* 2012;55(6):1814-1820. doi:10.1016/j.jvs.2012.01.082

12. Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Ahmadi A, et al. Incidence of pseudoaneurysm after diagnostic and therapeutic angiography. *Radiology*. 1995;195(2):463-466. doi:10.1148/radiology.195.2.7724767
13. Dencker D, Pedersen F, Engstrøm T, et al. Major femoral vascular access complications after coronary diagnostic and interventional procedures: A Danish register study. *Int J Cardiol*. 2016;202:604-608. doi:10.1016/j.ijcard.2015.09.018
14. Peters S, Braun-Dullaeus R, Herold J. Pseudoaneurysm Incidence, Therapy and Complications. *Hamostaseologie*. 2018;38:166-172. doi:10.5482/HAMO-17-01
15. Spazier M, Meyer F, Bauersachs R, Herold J. [Modern Finding-Specific and Patient-Adapted Management of Peripheral Pseudoaneurysms after Arterial Access]. *Zentralbl Chir*. 2020;145(5):438-444. doi:10.1055/A-1096-1327
16. Morgan R, Belli AM. Current treatment methods for postcatheterization pseudoaneurysms. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14(6):697-710. doi:10.1097/01.RVI.0000071089.76348.6A
17. Hofmann I, Wunderlich N, Robertson G, et al. *Percutaneous Injection of Thrombin for the Treatment of Pseudoaneurysms: The German Multicentre Registry*. 2007.
18. Coughlin BF, Paushter DM. Peripheral pseudoaneurysms: evaluation with duplex US. *Radiology*. 1988;168(2):339-342. doi:10.1148/radiology.168.2.3293107
19. Rozen G, Samuels DR, Blank A. The to and for sign: The hallmark of pseudoaneurysm. *Isr Med Assoc J*. 2001;3(10):781-782.
20. Webber GW, Jang J, Gustavson S, Olin JW. Contemporary Management of Postcatheterization Pseudoaneurysms. *Circ J AHA*. 2007;115(20):2666-2674. doi:0.1161/CIRCULATIONAHA.106.681973
21. Lumsden AB, Miller JM, Kosinski AS, et al. A prospective evaluation of surgically treated groin complications following percutaneous cardiac procedures. *Am Surg*. 1994;60(2):132-137. Accessed January 18, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8304645>
22. San Norberto Garcia EM, Gonzalez-Fajardo JA, Gutierrez V, Carrera S, Vaquero C. Femoral pseudoaneurysms post-cardiac catheterization surgically treated: evolution and prognosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;8(3):353-357. doi:10.1510/icvts.2008.188623
23. Fellmeth BD, Roberts AC, Bookstein JJ, et al. Postangiographic femoral artery injuries: nonsurgical repair with US-guided compression. *Radiology*. 1991;178(3):671-675. doi:10.1148/radiology.178.3.1994400



24. Stone P, Lohan JA, Copeland SE, Hamrick RE, Tiley EH, Flaherty SK. Iatrogenic pseudoaneurysms: comparison of treatment modalities, including duplex-guided thrombin injection. *W V Med J*. 2003;99(6):230-232. Accessed January 20, 2019. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15011988>
25. Chen DH, Sammel AM, Jain P, Jepson NS. Cardiologist Operated Ultrasound Guided Thrombin Injection as a Safe and Efficacious First Line Treatment for Iatrogenic Femoral Artery Pseudoaneurysms. *Hear Lung Circ*. 2015;24(2):165-172. doi:10.1016/j.hlc.2014.07.066
26. Vázquez V, Reus M, Piñero A, et al. Human thrombin for treatment of pseudoaneurysms: Comparison of bovine and human thrombin sonogram-guided injection. *Am J Roentgenol*. 2005;184(5):1665-1671. doi:10.2214/ajr.184.5.01841665
27. Demharter J, Leissner G, Huf V, Roemer FW, Vollert K, Bohndorf K. Die Behandlung iatrogenen femoraler pseudoaneurysmen durch Thrombininjektion - Ergebnisse bei 54 Patienten. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren*. 2005;177(4):550-554. doi:10.1055/s-2005-857967
28. Dzijan-Horn M, Langwieser N, Groha P, et al. Safety and efficacy of a potential treatment algorithm by using manual compression repair and ultrasound-guided thrombin injection for the management of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysm in a large patient cohort. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(2):207-215. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000836
29. Bell D, Gaillard F. Virchow triad. In: *Radiopaedia.Org*. StatPearls Publishing; 2009. doi:10.53347/rid-7113
30. Kumar DR, Hanlin ER, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res*. 2010;8(3-4):168-172. doi:10.3121/cmr.2009.866
31. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379(9828):1835-1846. doi:10.1016/S0140-6736(11)61904-1
32. McCart GM, Kayser SR. Therapeutic equivalency of low-molecular-weight heparins. *Ann Pharmacother*. 2002;36(6):1042-1057. doi:10.1345/aph.10264
33. Petitou M, Lormeau JC, Choay J. Chemical synthesis of glycosaminoglycans: new approaches to antithrombotic drugs. *Nature*. 1991;350(6319 Suppl):30-33. doi:10.1038/350030a0

34. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy - Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e44S-e88S. doi:10.1378/chest.11-2292
35. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-2510. doi:10.1056/NEJMoa1007903
36. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(4):412-421. doi:10.1016/j.clpt.2005.06.011
37. Nakahata N. Thromboxane A2: Physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacol Ther*. 2008;118(1):18-35. doi:10.1016/j.pharmthera.2008.01.001
38. Artner J, Hofbauer H, Steffen PRP, P Steffen PR. Acetylsalicylsäure/Aspirin/ASS. In: Artner J, Hofbauer H, Steffen PRP, eds. *Medikamente in Der Schmerztherapie: Analgetika, Koanalgetika Und Adjuvantien von A-Z*. Springer Berlin Heidelberg; 2020:55-59. doi:10.1007/978-3-662-61692-5\_5
39. Wallentin L. P2Y12 inhibitors: Differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1964-1977. doi:10.1093/eurheartj/ehp296
40. Fayaz S, Rajanikant G. A Critical Appraisal of the Functional Evolution of P2Y12 Antagonists as Antiplatelet Drugs. *Curr Pharm Des*. 2012;18(12):1625-1634. doi:10.2174/138161212799958558
41. Stone PA, Campbell JE, AbuRahma AF. Femoral pseudoaneurysms after percutaneous access. *J Vasc Surg*. 2014;60(5):1359-1366. doi:10.1016/j.jvs.2014.07.035
42. Paulson EK, Nelson RC, Mayes CE, Sheafor DH, Sketch MH, Kliwer MA. Injection of Iatrogenic Femoral Pseudoaneurysms : Further Experience of a Single Institution. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(August):309-316.
43. Hirsh J, Hull RD, Raskob GE. Clinical features and diagnosis of venous thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):114B-127B. doi:10.1016/S0735-1097(86)80013-4

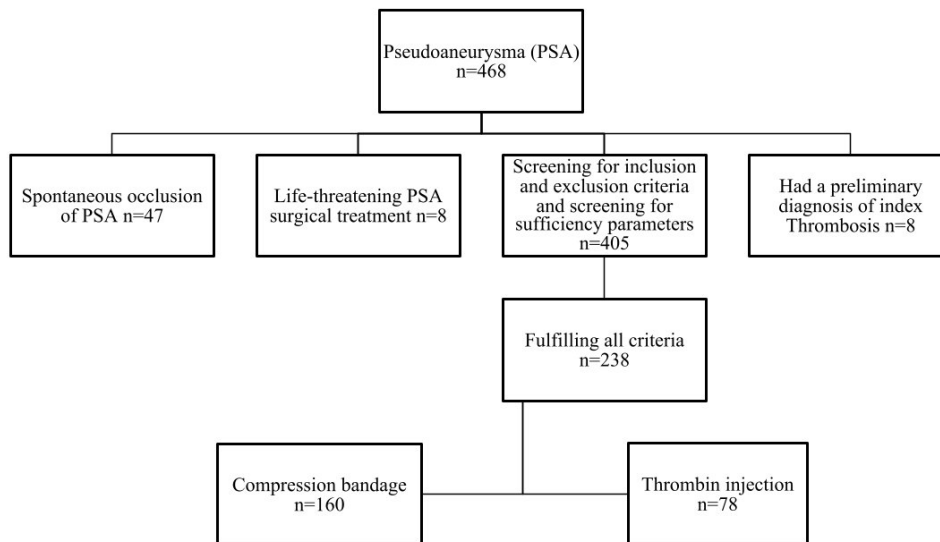
44. Jerkic Z, Karic A, Karic A. Clinically silent deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis and varicose veins at legs. *Med Arh.* 2009;63(5):284-287. Accessed December 23, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20380131/>
45. Crowther MA, Cook DJ, Griffith LE, et al. Deep venous thrombosis: Clinically silent in the intensive care unit. *J Crit Care.* 2005;20(4):334-340. doi:10.1016/J.JCRC.2005.09.011
46. Ahmad KS, Zayed ME, Faheem MH, Essa MS. Incidence of Silent Deep Venous Thrombosis after Laparoscopic Bariatric Surgery in Patients Who Received Combined Mechanical and Chemical Thromboprophylaxis Compared to Patients Who Received Mechanical Thromboprophylaxis Only. *Surg Innov.* 2021;28(1):144-150. doi:10.1177/1553350620965812
47. Tzoran I, Saharov G, Brenner B, et al. Silent pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis in the lower limbs. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):564-571. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04648.x
48. Li F, Wang X, Huang W, et al. Risk factors associated with the occurrence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis of the lower limb. *Phlebology.* 2014;29(7):442-446. doi:10.1177/0268355513487331
49. Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: A large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2010;152(4):218-224. doi:10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00006
50. Dittmer DK, Teasell R. Complications of immobilization and bed rest. Part 1: Musculoskeletal and cardiovascular complications. *Can Fam Physician.* 1993;39:1428-1432, 1435. Accessed January 17, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8324411/>
51. Liu Z, Tao X, Chen Y, Fan Z, Li Y. Bed rest versus early ambulation with standard anticoagulation in the management of deep vein thrombosis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4). doi:10.1371/journal.pone.0121388
52. Anderson CM, Overend TJ, Godwin J, Sunderji A. Ambulation after deep vein thrombosis: A systematic review. *Physiother Canada.* 2009;61(3):133-140. doi:10.3138/physio.61.3.133
53. Blumenstein MS. Early ambulation after acute deep vein thrombosis: Is it safe? *J Pediatr Oncol Nurs.* 2007;24(6):309-313. doi:10.1177/1043454207308896

54. Kubitza D, Becka M, Schwers S, Voith B. Investigation of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between rivaroxaban and enoxaparin in healthy male subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013;2(3):270-277. doi:10.1002/cpdd.26
55. Ehieli WL, Bozdogan E, Jaffe TA, et al. Imaging-guided percutaneous thrombin injection for the treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms. *Abdom Radiol.* 2019;Online Ver. doi:10.1007/s00261-019-01923-6
56. Görge G, Kunz T. Thrombin injection for treatment of false aneurysms after failed compression therapy in patients on full-dose antiplatelet and heparin therapy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;58(4):505-509. doi:10.1002/ccd.10471

## 7 Anhang

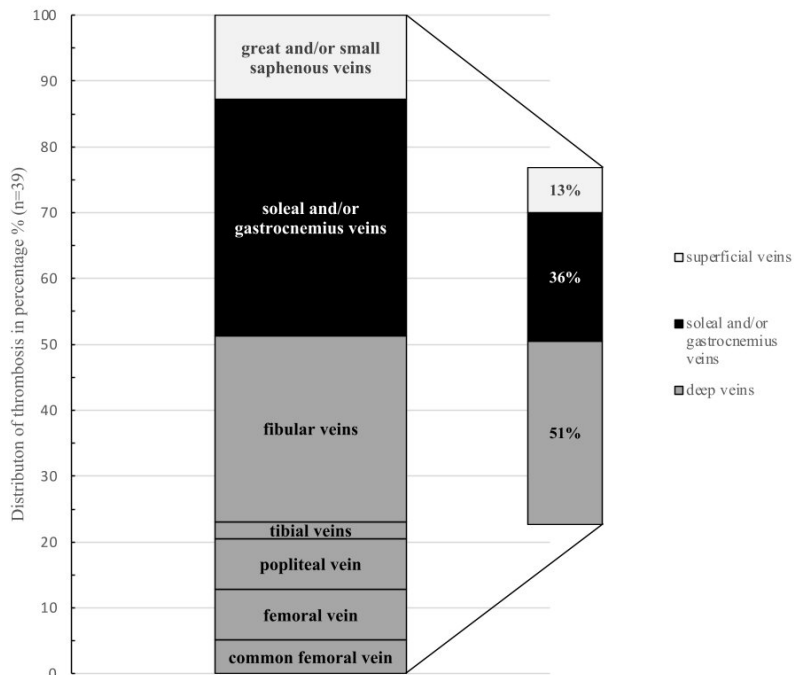
### Supplementary figure I

Enrollment and Follow-up: 468 patients with PSA were screened and after applying the inclusion and exclusion criteria, the study cohort consisted of 238 patients.



### Supplementary figure II

Distribution of new diagnosed thrombosis.



## Supplementary table I

Multivariate logistic regression analysis for risk factors of thrombosis after therapy.

Known risk factors from literature for deep vein thrombosis (n=215)

| variables               | p            | Odds ratio (Exp(B)) | 95% confidence interval of odds ratio |       |
|-------------------------|--------------|---------------------|---------------------------------------|-------|
|                         |              |                     | lower                                 | upper |
| Age older than 65 years | <b>0.012</b> | <b>4.81</b>         | 1.41                                  | 16.33 |

Variables removed from the equation: female sex, CKD stage 3 or higher, Prior DVT or PE, Prior or active neoplasia.

Method: backward selection; Omnibus Test of Model Coefficients p = 0.076; Hosmer and Lemeshow Test p = 0.612; maximum phi-coefficient 0.250.

Risk factors influencing the rate of thrombosis in our study (n=214)

| variables               | p            | Odds ratio (Exp(B)) | 95% confidence interval of odds ratio |       |
|-------------------------|--------------|---------------------|---------------------------------------|-------|
|                         |              |                     | lower                                 | upper |
| Age older than 65 years | <b>0.005</b> | <b>5.82</b>         | 1.71                                  | 19.81 |
| APT at therapy          | 0.075        | 2.51                | 0.91                                  | 6.91  |

Variables removed from the equation: LMWH at therapy.

Method: backward selection; Omnibus Test of Model Coefficients p < 0.001; Hosmer and Lemeshow Test p = 0,830; maximum phi-coefficient 0.138.

Abbreviations: n: total sample size; p: p-value; CKD: chronic kidney disease, stages according to the definition by the National Kidney Foundation; DVT: deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; APT: antiplatelet therapy; LMWH: low molecular weight heparin.

**Supplementary table II**  
Distribution of anticoagulants and antiplatelet therapy.

| Anticoagulants and APT at PSA therapy | Total (n=214) | TI (n=67) | CB (n=147) | p            |
|---------------------------------------|---------------|-----------|------------|--------------|
| <u>Antiplatelet therapy</u>           |               |           |            |              |
| ASA                                   | 73%           | 61%       | 78%        | <b>0.009</b> |
| Other APT                             | 46%           | 36%       | 51%        | <b>0.039</b> |
| APT total                             | 76%           | 64%       | 82%        | <b>0.005</b> |
| <u>Anticoagulants</u>                 |               |           |            |              |
| Heparin (UFH and LMWH)                | 50%           | 51%       | 49%        | 0.811        |
| Vitamin K antagonist                  | 7%            | 10%       | 5%         | 0.140        |
| DOAC                                  | 1%            | 0%        | 2%         | 0.554        |
| Fondaparinux                          | 3%            | 3%        | 3%         | 1.000        |
| AC total                              | 55%           | 58%       | 54%        | 0.542        |
| <u>APT and AC</u>                     |               |           |            |              |
| Triple therapy (double APT and AC)    | 14%           | 9%        | 16%        | 0.150        |

Abbreviations: APT: antiplatelet therapy; PSA: pseudoaneurysm; n: total sample size; TI: thrombin injection; CB: compression bandage; p: p-value; ASA: acetylsalicylic acid (Aspirin); UFH: unfractionated heparin; LMWH: low molecular weight heparin; DOAC: direct oral anticoagulant; AC: anticoagulants.

### Supplementary table III

Additional baseline characteristics for patients with and without anticoagulation.

|   | total<br>n=214                  |     | w/oAC<br>n=97                   |    | wAC<br>n=117                    |      | P            |
|---|---------------------------------|-----|---------------------------------|----|---------------------------------|------|--------------|
|   | mean ± SDS or<br>percentage (n) | n   | mean ± SDS or<br>percentage (n) | n  | mean ± SDS or<br>percentage (n) | n    |              |
| Age (years)                                   | 70 ± 11                         | 236 | 70 ± 11                         | 97 | 70 ± 12                         | 117  | 0.758        |
| Male (%)                                      | 54 % (115)                      | 214 | 57 % (55)                       | 97 | 51 % (60)                       | 117  | 0.491        |
| Height (cm)                                   | 169 ± 8                         | 228 | 168 ± 8                         | 96 | 169 ± 8                         | 117  | 0.703        |
| Weight (kg)                                   | 82 ± 17                         | 228 | 82 ± 16                         | 96 | 81 ± 17                         | 116  | 0.433        |
| Systolic blood pressure<br>(mmHg)             | 142 ± 26                        | 217 | 143 ± 28                        | 94 | 142 ± 25                        | 110  | 0.753        |
| Diastolic blood pressure<br>(mmHg)            | 68 ± 13                         | 217 | 68 ± 13                         | 94 | 69 ± 13                         | 110  | 0.391        |
| Mean arterial pressure<br>(mmHg)              | 96 ± 16                         | 217 | 96 ± 16                         | 94 | 96 ± 15                         | 110  | 0.587        |
| Cardiovascular risk factors and comorbidities |                                 |     |                                 |    |                                 |      |              |
| Obesity (BMI>30kg/m <sup>2</sup> )            | 29 % (62)                       | 213 | 30 % (29)                       | 96 | 28 % (33)                       | 117  | 0.764        |
| CHD   | 78 % (160)                      | 205 | 83 % (76)                       | 92 | 74 % (84)                       | 113  | 0.177        |
| AFib  | 39 % (83)                       | 213 | 28 % (27)                       | 96 | 48 % (56)                       | 117  | <b>0.005</b> |
| Diabetes mellitus                             | 35 % (75)                       | 212 | 34 % (33)                       | 96 | 36 % (42)                       | 116  | 0.885        |
| Hypertension                                  | 91 % (190)                      | 209 | 87 % (83)                       | 95 | 94 % (107)                      | 114  | 0.146        |
| Dyslipidemia                                  | 55 % (109)                      | 199 | 55 % (50)                       | 91 | 55 % (59)                       | 108  | 1.000        |
| Positive family history<br>for heart diseases | 24 % (46)                       | 193 | 23 % (20)                       | 89 | 25 % (26)                       | 104  | 0.736        |
| Smoker  | 46 % (92)                       | 200 | 46 % (41)                       | 90 | 46 % (51)                       | 110  | 1.000        |
| Prior DVT or PE                               | 9 % (20)                        | 214 | 4 % (4)                         | 97 | 14 % (16)                       | 117  | <b>0.019</b> |
| Prior or active neoplasia                     | 21 % (44)                       | 212 | 18 % (17)                       | 95 | 23 % (27)                       | 117  | 0.397        |
| Prior or active PAD                           | 8 % (17)                        | 214 | 4 % (4)                         | 97 | 11 % (13)                       | 1117 | 0.076        |
| CKD stage 3 or higher                         | 37 % (74)                       | 201 | 31 % (30)                       | 94 | 41 % (44)                       | 107  | 0.190        |

Abbreviations: n: total sample size; w/o: without; w: with; AC: anticoagulation; p: p-value; SDS: standard deviation score; CHD: coronary heart disease; AFib: atrial fibrillation; DVT: deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; PAD: peripheral artery disease; CKD: chronic kidney disease, stages according to the definition by the National Kidney Foundation.



## Supplementary table IV

Additional baseline characteristics for patients with and without antiplatelet therapy.

|   | total<br>n=214                  | w/oAPT<br>n=51 |                                 | wAPT<br>n=163 |                                 | P   |                  |
|---|---------------------------------|----------------|---------------------------------|---------------|---------------------------------|-----|------------------|
|   | mean ± SDS or<br>percentage (n) | n              | mean ± SDS or<br>percentage (n) | n             | mean ± SDS or<br>percentage (n) | n   |                  |
| Age (years)                                   | 70 ± 12                         | 214            | 70 ± 12                         | 76            | 70 ± 11                         | 160 | 0.977            |
| Male (%)                                      | 54 % (115)                      | 214            | 57 % (29)                       | 51            | 53 % (86)                       | 163 | 0.633            |
| Height (cm)                                   | 169 ± 8                         | 213            | 170 ± 9                         | 71            | 168 ± 8                         | 157 | 0.108            |
| Weight (kg)                                   | 82 ± 17                         | 212            | 83 ± 17                         | 71            | 81 ± 17                         | 157 | 0.417            |
| Systolic blood pressure<br>(mmHg)             | 142 ± 26                        | 204            | 140 ± 26                        | 67            | 142 ± 27                        | 150 | 0.541            |
| Diastolic blood pressure<br>(mmHg)            | 68 ± 13                         | 204            | 70 ± 13                         | 67            | 68 ± 13                         | 150 | 0.284            |
| Mean arterial pressure<br>(mmHg)              | 96 ± 16                         | 204            | 97 ± 15                         | 67            | 96 ± 16                         | 150 | 0.643            |
| Cardiovascular risk factors and comorbidities |                                 |                |                                 |               |                                 |     |                  |
| Obesity (BMI>30kg/m <sup>2</sup> )            | 29 % (62)                       | 213            | 31 % (16)                       | 51            | 28 % (46)                       | 162 | 0.725            |
| CHD   | 78 % (160)                      | 205            | 53 % (25)                       | 47            | 85 % (135)                      | 158 | <b>&lt;0.001</b> |
| AFib  | 39 % (83)                       | 213            | 67 % (34)                       | 51            | 30 % (49)                       | 162 | <b>&lt;0.001</b> |
| Diabetes mellitus                             | 35 % (75)                       | 212            | 34 % (17)                       | 50            | 36 % (58)                       | 162 | 0.867            |
| Hypertension                                  | 91 % (190)                      | 209            | 90 % (45)                       | 50            | 91 % (145)                      | 159 | 1.000            |
| Dyslipidemia                                  | 55 % (109)                      | 199            | 44 % (20)                       | 45            | 58 % (89)                       | 154 | 0.128            |
| Positive family history<br>for heart diseases | 24 % (46)                       | 193            | 23 % (11)                       | 47            | 24 % (35)                       | 146 | 1.000            |
| Smoker  | 46 % (92)                       | 200            | 36 % (16)                       | 45            | 49 % (76)                       | 155 | 0.128            |
| Prior DVT or PE                               | 9 % (20)                        | 214            | 18 % (9)                        | 51            | 7 % (11)                        | 163 | <b>0.028</b>     |
| Prior or active neoplasia                     | 21 % (44)                       | 212            | 24 % (12)                       | 50            | 20 % (32)                       | 162 | 0.551            |
| Prior or active PAD                           | 8 % (17)                        | 214            | 8 % (4)                         | 51            | 8 % (13)                        | 163 | 1.000            |
| CKD stage 3 or higher                         | 37 % (74)                       | 201            | 38 % (18)                       | 48            | 37 % (56)                       | 153 | 1.000            |

Abbreviations: n: total sample size; w/o: without; w: with; APT: antiplatelet therapy; p: p-value; SDS: standard deviation score; CHD: coronary heart disease; AFib: atrial fibrillation; DVT: deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism; PAD: peripheral artery disease; CKD: chronic kidney disease, stages according to the definition by the National Kidney Foundation.

## 8 Lebenslauf

### Zur Person:

Name: Jonas Harald Jünger

Frankfurt a.M., den

Jonas Jünger

## 9 Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

The role of anticoagulants and the use of platelet aggregation inhibitors in therapy of pseudoaneurysms and risk of venous thrombosis

am Klinikum Darmstadt, Klinik für Gefäßmedizin unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Jörg Herold mit Unterstützung durch Prof. Dr. David M. Leistner ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Jonas Juenger, Adrian Mahlmann, Andrej Udelnow, Rupert Bauersachs, Ruediger C. Braun-Dullaeus, Joerg Herold. The Role of Anticoagulants and Platelet Aggregation Inhibitors in the Treatment of Pseudoaneurysms and Risk of Venous Thrombosis. *Angiology*. Dec; Epub ahead of print, 2022.

Joerg Herold, Sophie Peters, Jonas Juenger, Andrej Udelnow, Siegfried Kropf, Rupert Bauersachs, Ruediger Braun-Dullaeus. High incidence of deep vein thrombosis during the treatment of pseudoaneurysms - a retrospective nonrandomized study. *Vasa*. Apr;50(3):231-239, 2021.

---

(Ort, Datum)

---

(Unterschrift)

## 10 Danksagung

Meinen Eltern, die mich all die Jahre meines Werdens unterstützt haben, wo sie nur konnten.

Meiner Freundin, die vor allem in der Zeit des Schreibens dieser Dissertation immer die richtigen Worte gefunden hat, wenn es Schwierigkeiten gab und mir mit ihrer eigenen bewundernswerten Zielstrebigkeit die notwendige Motivation vermittelt hat, um diese Dissertation stets weiter zu bearbeiten. Ihr bin ich außerdem sehr dankbar dafür, dass sie mich dafür sensibilisierte, wie wichtig die äußere Form einer solchen Arbeit ist.

Meinem Doktorvater, an den ich mich immer mit meinen Fragen wenden konnte und der mir mit vielen Anregungen zur Seite stand, gerade wenn das Vorkommen stockte.

Dem Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung Zentrum für Gesundheitswissenschaften der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, für die Hilfe bei der statistischen Datenanalyse.