

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung**  
**der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV:**  
**Therapiehinweis zu Cilostazol**

Vom 17. Dezember 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a), zuletzt geändert am [ ] (BAnz S. [ ] [ ]), beschlossen:

- I. Die Anlage IV wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

## **Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV Therapiehinweise nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie**

Wirkstoff: Cilostazol (z. B. Pletal®)

**Beschluss vom:**

**In Kraft getreten am:**

**BAnz. [ ], Nr. [ ] vom [ ], S. [ ]**

### **☒ Zugelassene Anwendungsgebiete**

Cilostazol ist seit 2007 in Deutschland zugelassen zur Verlängerung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens, die keinen Ruheschmerz und keine Anzeichen von peripheren Gewebsnekrosen haben (periphere arterielle Verschlusskrankheit Fontaine Stadium II). Der Phosphodiesterase-III-Hemmer wurde bereits 1988 in Japan und 1999 in den USA zugelassen.

### **☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Im Stadium II der Peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) bzw. Claudicatio intermittens kommt es bei 20 – 30 % der Patienten im Verlauf von 10 Jahren spontan zu einer Symptombesserung. Weitere 20 – 30 % erleben ein Fortschreiten der Symptomatik. Bei etwa 2 % der Patienten wird eine Amputation notwendig. Die Prognose der Patienten wird entscheidend durch eine deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität bestimmt. Sie gelten diesbezüglich als Hochrisikopatienten.

Eine Reduktion des Risikos für kardio- und cerebrovaskuläre Ereignisse ist im Stadium II vorrangiges Behandlungsziel. Weitere Ziele sind eine Hemmung der Progression der AVK, die Vermeidung von Amputationen sowie die Verbesserung der Gehleistung und Verringerung schmerzhafter Symptome.

Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining, welches im Mittel zu einer Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 113 m führt. Dabei sind strukturierte, beaufsichtigte Übungsprogramme am wirksamsten.

Vasoaktive medikamentöse Therapieansätze haben dagegen geringere Effekte. Nur für Naftidrofuryl und Cilostazol konnte eine moderate aber signifikante Wirksamkeit im Hinblick auf die Gehleistung gezeigt werden.

Für keines der zur Behandlung der Claudicatio intermittens zugelassenen Medikamente ist nachgewiesen, dass sie langfristig zu einer verringerten Rate an Amputationen oder vaskulären Interventionen führen. Das deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Risiko dieser Patienten wird nicht reduziert.

Cilostazol führt gegenüber Placebo durchschnittlich zu einer moderaten Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %), entsprechend ca. 42 m. Dabei ist das individuelle Ansprechen sehr variabel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten erfährt nach Abzug des Placeboeffektes nur eine geringe oder keine Steigerung der Gehleistung.

Nur bei ausgewählten Patienten kann ein medikamentöser Therapieversuch wirtschaftlich sein, wenn kumulativ folgende Voraussetzungen vorliegen:

- Die Gehleistung ist nicht durch andere Faktoren limitiert, wie z. B. eine Gonarthrose oder Polyneuropathie.
- Revaskularisierende Interventionen sind nicht angezeigt.
- Ein Gehtraining ist erfolglos geblieben oder kann nicht durchgeführt werden.
- Eine Nikotinkarenz wird eingehalten.
- Aufgrund der Claudicatio bestehen im Alltag relevante Einschränkungen und selbst moderate Verlängerungen der Gehstrecke können ein Zugewinn an Lebensqualität bedeuten. Davon kann bei maximalen Gehstrecken unter 200 m meist ausgegangen werden.

Eine Überlegenheit von Cilostazol gegenüber Naftidrofuryl ist nicht belegt. Unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit ist daher die kostengünstigere Therapie zu bevorzugen.

Falls Cilostazol nach 3 Monaten keine Wirkung zeigt, soll die Behandlung abgebrochen werden. Bei Fortsetzen der Behandlung soll der Therapieerfolg dokumentiert und jährlich reevaluiert werden. Eine unkritische lebenslange Dauerbehandlung ist nicht indiziert.

## ☒ Kosten

Wirkstoff	Dosierung	Tagestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten
Naftidrofuryl	3 x 200 mg	0,76 €	277 €
Cilostazol	2 x 100 mg	2,28 €	830 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag  
Stand Lauer Taxe 1.10.2009

Andere verschreibungspflichtige durchblutungsfördernde Arzneimittel wie Pentoxifyllin und Buflomedil, welche zur Verlängerung der Gehstrecke bei PAVK zugelassen sind, werden durch die Verordnungseinschränkungen der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie erfasst. Ebenfalls für diese Indikation zugelassene, nicht verschreibungspflichtige gingkohaltige Arzneimittel gelten nicht als Standardtherapie der Claudicatio und bleiben deshalb von der Verordnung ausgeschlossen.

## ☒ Wirkungen

Cilostazol und mehrere seiner Metaboliten hemmen die Phosphodiesterase-III. Dies führt zur Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels in verschiedenen Geweben einschließlich Thrombozyten und Blutgefäßen. Eine reversible Hemmung der Thrombozytenaggregation und vasodilatatorische Effekte wurden nachgewiesen. Die Thrombozytenaggregationshemmung hält bis zu 12 Stunden an und normalisiert sich nach Absetzen innerhalb von 48 - 96 Stunden ohne Rebound.

Die empfohlene Dosis von Cilostazol beträgt zweimal täglich 100 mg. Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor oder 2 Stunden nach dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden. Bei Einnahme zu den Mahlzeiten kommt es zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Cilostazol, was mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden sein kann.

Cilostazol wird überwiegend hepatisch durch die Isoenzyme CYP3A4 und in geringerem Ausmaß CYP2C19 metabolisiert. Die Metaboliten werden im Urin ausgeschieden. Interaktionen mit Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Diltiazem, Protonenpumpenhemmer), Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Substraten dieser Isoenzyme (z. B. Lovastatin) sind zu beachten.



## Wirksamkeit

Der Zulassung in Europa 2007 und den USA 1999 lagen acht doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studien über 12 – 24 Wochen zugrunde. Nach Zulassung wurden zwei weitere große Phase IV-Studien beendet (PACE-, CASTLE-Studie).

Die CASTLE-Studie gehörte zu den Auflagen der FDA bei Zulassung und hatte primär das Ziel, eine überhöhte Mortalität unter Cilostazol auszuschließen. Aufgrund hoher Abbruchraten von 55 % und einer geringeren Mortalität als erwartet erreichte sie dieses Ziel nur knapp. Geringere Unterschiede der Mortalität konnten weder belegt noch sicher ausgeschlossen werden. Daten zur Wirksamkeit trägt diese Studie nicht bei.

Von den weiteren neun Studien sind nur diejenigen sechs Studien publiziert, in denen Cilostazol einem Placebo signifikant überlegen war. Angaben zu den anderen drei Studien lassen sich den Beurteilungsberichten der amerikanischen und englischen Zulassungsbehörde entnehmen.

Alle Studien untersuchten die Wirksamkeit von Cilostazol anhand der Veränderung der maximalen Gehstrecke als primären Endpunkt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Gehstrecke aufgrund einer PAVK eingeschränkt war. Patienten mit Ruheschmerzen oder ischämischen Nekrosen wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten, deren Mobilität aufgrund anderer Erkrankungen eingeschränkt war. Die Gehstrecken wurden durch Laufbandbelastung bestimmt. Dabei wurden drei unterschiedliche Protokolle für die Laufbandbelastung verwendet. Die Patienten erhielten verblindet über 12 – 24 Wochen Cilostazol oder ein Placebo.

Zu Studienbeginn lagen die durchschnittlichen maximalen Gehstrecken bei 120 bis 279 m. Unter der zugelassenen Standarddosis von 2 x 100 mg Cilostazol betrugen die durchschnittlichen Steigerungen der maximalen Gehstrecken gegenüber Placebo bei Studienende minus 2 m bis plus 106 m. Die Medianwerte lagen bei minus 7 m bis 62 m.

Eine Metaanalyse der neun Studien ergab, dass die maximale Gehstrecke bei Studienende unter Cilostazol im Durchschnitt um 42 m länger war als unter Placebo. Der aussagefähigere Medianwert wurde nicht berichtet. Der Behandlungseffekt nach Abzug des Placeboeffektes entsprach einer Zunahme der maximalen Gehstrecke um

15 % (95 % KI: 11 % – 19 %) und der schmerzfreien Gehstrecke um 16 % (95 % KI: 11 % – 21 %).

#### Zunahme der maximalen Gehstrecke unter Cilostazol 2 x 100mg in Studien

Code	Autor / Akronym	Dauer Wo	n**	Zunahme [m]		Zunahme [%]	P
				Mittel	Median	CLZ / PL	
21-98-213	PACE*	24	449	1	-	3%	0,475
21-96-202	Dawson	24	466	43	24	15%	< 0,001
21-92-202	Beebe	24	280	106	26	31%	< 0,001
21-94-201	Strandness	24	261	59	18	21%	< 0,001
21-94-301	*	24	247	34	8	6%	0,362
21-94-203	Money	16	239	72	62	29%	< 0,001
21-95-201	*	12	142	-2	-7	2%	0,793
21-93-201	Flam	12	189	38	31	13%	0,035
21-90-201	Dawson	16	81	106	27	41%	0,002
<b>gepoolte Analyse***</b>				42		15%	

CLZ: Cilostazol, PL: Placebo

\* nicht publiziert, Angaben aus Unterlagen der Zulassungsbehörden FDA und MHRA

\*\* randomisierte Patienten, nur Placebo und Cilostazol 2x100 mg

\*\*\* nach Beurteilungsbericht MHRA

Eine Responderanalyse, welche allerdings die bislang unveröffentlichte, zuungunsten von Cilostazol verlaufene PACE-Studie nicht umfasst, ergibt, dass der Anteil Patienten, die eine klinisch bedeutsame Steigerung der maximalen Gehstrecke um 50 % erleben, von 20 % unter Placebo auf 35 % unter Cilostazol zunimmt. Neben dem relativ starken Placeboeffekt fällt auf, dass das individuelle Ansprechen sehr variabel ist und Cilostazol bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten nicht zu einer relevanten Zunahme der Gehstrecke führt. Nur bis zu 15 % der Patienten können von einer Behandlung profitieren.

In einer Subgruppenanalyse über acht Studien war Cilostazol bei Diabetikern gegenüber Placebo weniger stark wirksam als bei Nicht-Diabetikern.

In drei Studien gab es zusätzlich zu Placebo einen aktiv kontrollierten Behandlungsarm mit Pentoxifyllin. In allen drei Studien war die Wirksamkeit von Pentoxifyllin nicht besser als Placebo. Die beiden größeren Studien, welche darauf angelegt waren, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Cilostazol und Pentoxifyllin zu erfassen, ergaben inkonsistente Ergebnisse. Während Dawson et al. einen signifikant stärkeren Behandlungseffekt von Cilostazol gegenüber Pentoxifyllin und Placebo berichtet, zeigten sich in der unveröffentlichten PACE-Studie keine Unterschiede.

Direkt vergleichende Studien zu einem Gehtraining fehlen. Eine Metaanalyse von sechs Studien mit insgesamt 391 Patienten zeigt deutlich ausgeprägtere Effekte als eine medikamentöse Therapie mit Cilostazol. Im Verlauf eines Gehtrainings nahm die maximale Gehstrecke im Mittel um 113 m zu gegenüber Patienten, die kein Gehtraining durchführten. Besonders ausgeprägt sind die Effekte eines strukturierten supervidierten Gehtrainings, welches im Vergleich zu einem nicht beaufsichtigten Gehtraining die maximale Gehstrecke um 58 % verlängerte.

#### **Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Andere Phosphodiesterase-III-Hemmer haben bei Patienten mit Herzinsuffizienz arrhythmogene Wirkungen gezeigt und bei oraler Langzeittherapie zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit verkürzter Lebenserwartung geführt.

In der einzigen Langzeitstudie, der so genannten CASTLE-Studie, wurde eine Übersterblichkeit unter Cilostazol ausgeschlossen. 1439 Patienten mit intermittierender Claudicatio wurden bis zu 3 Jahren mit Cilostazol oder Placebo behandelt. In der ITT-Analyse traten 49 Todesfälle unter Cilostazol und 52 unter Placebo auf. Aufgrund hoher Abbruchraten und einer geringeren Mortalität als erwartet, erreichte die Studie nicht die notwendige Anzahl Probanden, um geringe Unterschiede der Mortalität sicher auszuschließen. Nach 36 Monaten nahm die Mehrheit der Teilnehmer die Studienmedikation nicht mehr ein (Cilostazol 68 % vs. Placebo 64 %). Das Studienziel, eine Zunahme des Sterberisikos um 75 % auszuschließen, wurde unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle jedoch erreicht (HR 0,94, 95 % KI 0,64 – 1,39).

Da Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz von der Teilnahme ausgeschlossen wurden, sind die Langzeitwirkungen bei diesen Patienten unbekannt. Cilostazol ist deshalb bei kongestiver Herzinsuffizienz kontraindiziert. Patienten mit anamnestisch bekannter ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern oder multifokalen ventrikulären Ektopien sowie Patienten mit Verlängerung des QTc-Intervalls dürfen ebenfalls kein Cilostazol einnehmen.

Die hohen Abbruchraten in der CASTLE-Studie traten bei 22,5 % der Patienten unter Cilostazol als Folge unerwünschter Ereignisse auf, die auf die Behandlung zurückgeführt wurden (Placebo 14,9 %). Darunter waren die Inzidenzen von Kopfschmerzen

(2,1 % vs. 0,3 %), Durchfällen (2,8 % vs 0,7 %), Palpitationen (1,1 % vs. 0 %) und peripheren Ödemen (1,1 % vs. 0 %) unter Cilostazol größer als unter Placebo. Hingegen traten Studienabbrüche wegen kardialer Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf (5,6 % vs. 5,8 %).

Gegenüber Placebo fand sich kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen. Allerdings war die Inzidenz in der Subgruppe von Patienten, die gleichzeitig ASS und Clopidogrel einnahmen, erhöht (n = 307, 13,3 % Cilostazol vs. 8,7 % Placebo).

Laut Fachinformation sollen Patienten mit einem Blutungsrisiko (z. B. aktives peptisches Ulkus, hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate, proliferative diabetische Retinopathie, schlecht eingestellte Hypertonie) kein Cilostazol einnehmen. Die Kombination mit anderen Substanzen, welche ebenfalls die Thrombozytenaggregation hemmen, soll mit Vorsicht erfolgen.

Aufgrund der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Cilostazol ist bei Operationen ein erhöhtes Blutungsrisiko möglich (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktion). Es wird daher empfohlen, Cilostazol 5 Tage vor elektiven Eingriffen abzusetzen.

Da Cilostazol überwiegend durch CYP-Enzyme metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden wird, ist es bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Kreatininclearance von  $\leq 25$  ml/min kontraindiziert. Vielfältige Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneimitteln sind zu bedenken. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Cilostazol mit Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 bzw. CYP2C19 oder mit CYP3A4-Substraten. So können Inhibitoren der CYP3A4 (z. B. manche Makrolide, Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren) oder der CYP2C19 (z. B. Protonenpumpenhemmer) die pharmakologische Gesamtaktivität von Cilostazol um 32 % bzw. 42 % erhöhen und die unerwünschten Wirkungen von Cilostazol verstärken.

Es hat selten oder sehr selten Berichte über Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie und aplastischer Anämie gegeben. Die meisten Patienten erholten sich nach Absetzen von Cilostazol. Jedoch verliefen einige Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie tödlich.

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess