

## Bundesministerium für Gesundheit

### Bekanntmachung eines Beschlusses [1228 A] des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Cilostazol Vom 21. Juli 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2011 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 23. Juni 2011 (BAnz S. 3328), wie folgt zu ändern:

#### I.

In der Anlage IV zu § 17 Abschnitt H der AM-RL wird nach dem Therapiehinweis „Celecoxib“ der folgende Therapiehinweis eingefügt:

Wirkstoff: Cilostazol (z. B. Pletal®)

#### 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 im Jahr 1988 in Japan und im Jahr 1999 in den USA zugelassen.

#### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Im Stadium II der Peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) bzw. Claudicatio intermittens kommt es bei 20 bis 30 % der Patienten im Verlauf von 10 Jahren spontan zu einer Symptombesserung. Weitere 20 bis 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. 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 zu einer signifikanten Verbesserung der Gehleistung. Der Unterschied zwischen Cilostazol und Placebo entspricht einer Zunahme der maximalen Gehstrecke um ca. 42 m (95 % KI: 21 bis 64 m) auf dem Laufband; dies wird als moderater Behandlungseffekt beurteilt. Dabei ist das individuelle Ansprechen sehr variabel. Nur 11 % der Patienten erfahren nach Abzug des Placeboeffektes eine Steigerung der Gehleistung um mehr als 50 %.

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 beachtet.
- 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 drei 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	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Naftidrofuryl	3 × 200 mg	1,00 €	366 €
Cilostazol	2 × 100 mg	2,41 €	878 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag Stand Lauer Taxe 15. September 2011

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 Arzneimittel-Richtlinie erfasst. Ebenfalls für diese Indikation zugelassene, nicht verschreibungspflichtige ginkgohaltige 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 bis 96 Stunden ohne Rebound.

Die empfohlene Dosis von Cilostazol beträgt zweimal täglich 100 mg. Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor oder zwei 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 bis 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 bis 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 2 m bis 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. Aus einer IPD-Metaanalyse der Differenzen der logarithmierten Gehstrecken ergab sich ein Behandlungseffekt nach Abzug des Placeboeffektes von 15 % (95 % KI: 11 % bis 19 %) hinsichtlich der maximalen Gehstrecke und von 16 % (95 % KI: 11 % bis 21 %) hinsichtlich der schmerzfreien Gehstrecke. Ein Medianwert zur maximalen Gehstreckenverlängerung wird nicht berichtet.

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

Code	Autor/ Akronym	Dauer Wo n*	Zunahme [m] CLZ – PL		Medi- an***	P
			Mit- tel**	95 % KI		
21-98-213	PACE****	24 449	1	-22 bis 24	-	0,910
21-96-202	Dawson	24 466	43	15 bis 70	24	0,003
21-92-202	Beebe	24 280	102	36 bis 168	26	0,002
21-94-201	Strandness	24 261	58	26 bis 90	18	0,000
21-94-301	****	24 247	34	-1 bis 68	8	0,056
21-94-203	Money	16 239	65	34 bis 96	62	0,000
21-95-201	****	12 142	2	-23 bis 26	-7	0,896
21-93-201	Elam	12 189	44	6 bis 82	31	0,024
21-90-201	Dawson	12 81	106	30 bis 183	27	0,007
			42	21 bis 64		<0,0001

CLZ: Cilostazol, PL: Placebo

\* randomisierte Patienten, nur Placebo und Cilostazol 2 x 100 mg

\*\* Angaben nach Pande 2010

\*\*\* nach Beurteilungsbericht der FDA

\*\*\*\* Studien nicht publiziert

Eine Responderanalyse aller 24-Wochen-Studien ergibt, dass der Anteil Patienten, die eine Steigerung der maximalen Gehstrecke um mehr als 50 % erleben, von 26 % unter Placebo auf 37 % 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 klinisch bedeutsamen Zunahme der Gehstrecke führt.

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 ausgeprägtere Effekte als eine medikamentöse Therapie mit Cilostazol. Gegenüber Patienten, die kein Gehtraining durchführten, kam es zu einer signifikanten Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 116 m bei allerdings breitem Konfidenz-

intervall (95 % KI: 27 bis 205 m). 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 sogenannten CASTLE-Studie, wurde eine Übersterblichkeit unter Cilostazol ausgeschlossen. 1439 Patienten mit intermittierender Claudicatio wurden bis zu drei 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 bis 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 sechs 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 fünf 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 ≤ 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 Gesamttätigkeit 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, Pancytopenie und aplastischer Anämie gegeben. Die meisten Patienten erholten sich nach Absetzen von Cilostazol. Jedoch verliefen einige Fälle von Pancytopenie und aplastischer Anämie tödlich.

II.

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

Berlin, den 21. Juli 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß §91 SGB V

Der Vorsitzende  
H e s s