

Aus dem Arbeitsbereich Gefäßchirurgie  
(Leiter: PD Dr. med. Z. Halloul)  
der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie  
(Direktorin: Prof. med. Dr. C.J. Bruns)  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Prospektiv-systematische Beobachtungsstudie zur Anwendung von  
Cilostazol (Pletal®) in täglicher klinisch-gefäßchirurgischer Praxis -  
signifikante Verbesserung von Gehstrecke und Lebensqualität bei  
Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) Stadium  
IIb auch im gefäßchirurgischen Klientel**

---

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades  
Dr. med.  
(doctor medicinae)

**an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**

Vorgelegt von: **Thomas Weber**

Aus: **Hamburg**

## Dokumentationsblatt

### Bibliographische Beschreibung

Weber, Thomas:

**Prospektiv-systematische Beobachtungsstudie zur Anwendung von Cilostazol (Pletal®) in täglicher klinisch-gefäßchirurgischer Praxis – signifikante Verbesserung von Gehstrecke und Lebensqualität bei Patienten mit peripherer-arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) Stadium IIb auch im gefäßchirurgischen Klientel.**

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Dissertation 2015. – 67 Blatt: 10 Abb., 7 Tab., 2 Anl.

### Kurzreferat

Cilostazol ist ein Inhibitor der Phosphodiesterase Typ 3A und wirkt vasodilatatorisch, antiproliferativ und antiatherogen. Es ist seit 2007 in Deutschland zur Behandlung der pAVK im Stadium IIb zugelassen. Konsekutive Patienten wurden über ein Jahr mit Cilostazol indikationsgemäß therapiert und in vierteljährlichen Abständen zur Verlaufsuntersuchung einbestellt, um den Therapieeffekt an einem repräsentativen gefäßchirurgischen Patienten Klientel im Stadium IIb im Rahmen einer klinisch-systematischen, prospektiven, unizentrischen Beobachtungsstudie zu untersuchen. Es wurden die maximale Gehstrecke, die subjektive Einschätzung der Lebensqualität im Verlauf, Einfluss der Nebenerkrankungen auf die maximale Gehstrecke sowie das Auftreten von Nebenwirkungen und deren Einfluss auf die Behandlung erfasst. Die Cilostazoltherapie bei den 93 Patienten führte in allen Verlaufsuntersuchungen zu einer hochsignifikanten Gehstreckenverbesserung ( $P < 0,0001$ ) im Vergleich zur Ausgangsleistung (Ankle-Brachial-Index kein geeigneter Parameter). Die Gehstrecke steigerte sich auch im Verlauf bis zu einem Jahr, wobei sich der Effekt insgesamt abschwächte. Cilostazol hatte so auch über die bekannten 3-6 Monate hinaus einen positiven Effekt auf die maximale Gehstrecke und die subjektive Lebensqualität. Die Rate der subjektiven Verbesserung betrug durchschnittlich zwischen 72-82%. Nebenerkrankungen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Gehstrecke. In Anbetracht des eruierten Nebenwirkungsprofils gab es keinen Anhalt für Sicherheitsbedenken. Diese Ergebnisse der Studie sind vergleichbar mit angiologischen Untersuchungen.

### Schlüsselwörter

periphere arterielle Verschlusskrankheit, Arteriosklerose, Cilostazol, Pletal®, Gehstrecke, Lebensqualität, Ankle-Brachial-Index

## Inhaltsverzeichnis

| <b>KAPITEL</b>   | <b>SEITE</b> |
|--|--------------|
| <b>1. Einführung</b>                                       | <b>7</b>     |
| <b>1.1 Arteriosklerose</b>                                 | <b>7</b>     |
| 1.1.1 Pathogenese der Arteriosklerose                      | 7            |
| 1.1.2 Risikofaktoren                                       | 8            |
| <b>1.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)</b> | <b>9</b>     |
| 1.2.1 Definition   | 9            |
| 1.2.2 Epidemiologie  | 9            |
| 1.2.3 Klinik   | 10           |
| 1.2.4 Klassifikation                                       | 10           |
| 1.2.5 Risiko für Atherothrombosen                          | 11           |
| 1.2.6 Verlauf und Prognose                                 | 12           |
| 1.2.7 Diagnostik   | 12           |
| 1.2.8 Grundzüge der Therapie der pAVK                      | 15           |
| <b>1.3 Cilostazol</b>                                      | <b>17</b>    |
| 1.3.1 Kurzer geschichtlicher Abriss                        | 17           |
| 1.3.2 Pharmakodynamische Eigenschaften                     | 17           |
| 1.3.3 Pharmakokinetik                                      | 19           |
| 1.3.4 Nebenwirkungen                                       | 19           |
| 1.3.5 Kontraindikationen                                   | 20           |
| 1.3.6 Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten            | 20           |
| 1.3.7 Sicherheitsprofil                                    | 21           |
| 1.3.8 Wirksamkeit in klinischen Studien                    | 21           |
| <b>1.4 Studienziel und detaillierte Fragestellungen</b>    | <b>22</b>    |
| <br>   |              |
| <b>2. Material und Methoden</b>                            | <b>24</b>    |
| 2.1 Studiendesign  | 24           |
| 2.2 Patientenselektion                                     | 24           |
| 2.2.1 Einschlusskriterien                                  | 24           |
| 2.2.2 Ausschlusskriterien                                  | 25           |
| 2.3 Studiendurchführung                                    | 25           |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>2.3.1 Beobachtungszeitraum und Untersuchungsintervalle</b>                                   | <b>25</b> |
| <b>2.3.2 Datenerhebung</b>  | <b>26</b> |
| <b>2.3.3 Klinische Untersuchung</b>   | <b>27</b> |
| <b>2.4 Statistik</b>  | <b>29</b> |
| <b>2.5 Ethisches Statement</b>  | <b>29</b> |
| <br>  |           |
| <b>3. Ergebnisse</b>  | <b>31</b> |
| <b>3.1 Deskriptive Statistiken</b>  | <b>31</b> |
| <b>3.1.1 Patientencharakteristik und Demografie</b>   | <b>31</b> |
| <b>3.1.2 Medikationscharakteristik</b>  | <b>32</b> |
| <b>3.1.3 Komorbiditäten</b>   | <b>32</b> |
| <b>3.1.4 Nebenwirkungen</b>   | <b>34</b> |
| <b>3.1.5 Ausfälle und Sicherheit</b>  | <b>34</b> |
| <b>3.2 Analysen der Verlaufsdaten</b>   | <b>34</b> |
| <b>3.2.1 Analyse der Gehstrecke</b>   | <b>34</b> |
| <b>3.2.2 Einfluss auf die Lebensqualität</b>  | <b>42</b> |
| <b>3.2.3 Einfluss der Nebenerkrankungen auf die Gehstrecke</b>                                  | <b>42</b> |
| <b>3.2.4 Auswirkungen der Cilostazoltherapie auf den ABI</b>                                    | <b>44</b> |
| <br>  |           |
| <b>4. Diskussion</b>  | <b>45</b> |
| <b>4.1 Vergleich der Ergebnisse mit der Studienlage</b>   | <b>45</b> |
| <b>4.1.1 Gehstrecke</b>   | <b>45</b> |
| <b>4.1.2 Lebensqualität</b>   | <b>46</b> |
| <b>4.1.3 Nebenerkrankungen, insbesondere Nikotin-<br/>abusus und Diabetes mellitus</b>          | <b>46</b> |
| <b>4.1.4 ABI als relevanter Therapieeffektparameter</b>   | <b>47</b> |
| <b>4.1.5 Nebenwirkungsprofil</b>  | <b>47</b> |
| <b>4.1.6 Dosisreduktion und Therapieabbruch</b>   | <b>47</b> |
| <b>4.1.7 Sicherheit</b>   | <b>47</b> |
| <b>4.2 Cilostazolwirkung am gefäßchirurgischen versus<br/>angiologischen Patientenkollektiv</b> | <b>49</b> |
| <b>4.3 Zeitabhängiger Therapieeffekt</b>  | <b>49</b> |
| <b>4.4 Cilostazol im klinischen Alltag</b>  | <b>49</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>4.5 Cilostazol im Vergleich zu anderen Rheologika</b>                                   | <b>50</b> |
| <b>4.6 Bedeutung von Cilostazol in der Behandlung von<br/>gefäßchirurgischen Patienten</b> | <b>51</b> |
| <b>4.7 Limitationen</b>  | <b>52</b> |
| <b>5. Zusammenfassung</b>  | <b>54</b> |
| <b>6. Literaturverzeichnis</b>   | <b>56</b> |
| <b>7. Danksagung</b>   | <b>64</b> |
| <b>8. Erklärung</b>  | <b>65</b> |
| <b>9. Darstellung des Bildungsweges</b>  | <b>66</b> |
| <b>10. Anlagen</b>   | <b>67</b> |

## Abkürzungsverzeichnis

|                   |  |
|-------------------|--|
| A.                | Arteria  |
| Aa.               | Arteriae                                       |
| ABI               | Ankle-Brachial-Index                           |
| ACC               | American College of Cardiology                 |
| AHA               | American Heart Association                     |
| ANOVA             | analysis of variance, Varianzanalyse           |
| ASS               | Acetylsalicylsäure                             |
| BMI               | Body-Mass-Index                                |
| BZ                | Blutzucker                                     |
| cAMP              | zyklisches Adenosinmonophosphat                |
| CHMP              | Committee for Human Medicinal Products         |
| CLI               | Critical Limb Ischemia                         |
| CSE-Hemmer        | Cholesterinsyntheseenzymhemmer                 |
| CYP1A2            | Hämprotein-Enzym aus dem Cytochrom-P450-System |
| EMA               | European Medicines Agency                      |
| et al.            | et alii  |
| FDA               | Food and Drug Administration                   |
| FKDS              | farbkodierte Duplexsonographie                 |
| GFR               | glomeruläre Filtrationsrate                    |
| HbA <sub>1c</sub> | Glykohämoglobin                                |
| HDL               | High Density Lipoprotein                       |
| HRST              | Herzrhythmusstörung                            |
| KHK               | koronare Herzkrankheit                         |
| LDL               | Low Density Lipoprotein                        |
| LMS-Algorithmus   | Least-Mean-Squares- Algorithmus                |
| m                 | Meter  |
| min.              | Minute   |
| mmHg              | Millimeter Quecksilbersäule                    |
| Mac-1             | Macrophage-1 Antigen                           |
| MCP-1             | Monocyte Chemoattractant Protein 1             |
| M-CSF             | Macrophage colony-stimulating factor           |
| MR                | Magnetresonanztomographie                      |

|                   |  |
|-------------------|--|
| p.o.              | per os   |
| pAVK              | periphere arterielle Verschlusskrankheit   |
| PDE               | Phosphodiesterase  |
| PDGF              | Platelet Derived Growth Factor   |
| TASC              | trans-atlantic inter-society consensus document on<br>management of arterial disease |
| TcPO <sub>2</sub> | Transkutane Sauerstoffdruckmessung   |
| TNF- $\alpha$     | Tumornekrosefaktor-alpha   |
| V.a.              | Verdacht auf   |
| VCAM-1            | Vascular-Cell Adhesion Molecule 1  |

## 1. Einführung

### 1.1 Arteriosklerose

Die Arteriosklerose ist eine weit verbreitete Erkrankung in den Industrieländern und führt mit ihren Folgen in Deutschland die Statistik der häufigsten Todesursachen an [64]. Sie ist eine Systemerkrankung der Arterien, die einhergeht mit degenerativen Wandveränderungen, Stenose oder Verschluss des Gefäßlumens und einer Verminderung der Wandelastizität. Ursache ist eine atherosklerotische Läsion, auch Plaque oder Atherom genannt, mit einer asymmetrischen Verdickung der inneren Gefäßwand. Beginnende atherosklerotische Veränderungen können schon im Kindesalter nachgewiesen werden [6, 77]. Oft schreiten sie langsam progredient ohne Symptome über Jahrzehnte voran. Im Alter treten dann Durchblutungsstörungen im betroffenen Organsystem auf.

#### 1.1.1 Pathogenese der Arteriosklerose

Am Anfang lagern sich fettreiche Zellen, sogenannte *fatty streaks*, in die Intima ein. Diese sind in dieser Form bis zu einem gewissen Grad reversibel. Im weiteren Verlauf können LDL in die extrazelluläre Matrix der Intima eindringen. Dort können durch Glykolyse und Oxidation Phospholipide frei werden, die ihrerseits wiederum die Endothelzellen aktivieren. Diese fördern dann die Expression von Adhäsionsmolekülen wie z.B. *Vascular-Cell Adhesion Molecule 1* (VCAM-1) und bewirken eine Anlagerung von Lympho- und Monozyten an die Intima [11]. Zusätzlich werden durch die Intima Chemokine wie z.B. *Monocyte Chemoattractant Protein 1* (MCP-1) gebildet, die eine Migration von Leukozyten in die Gefäßwand bewirken. Nun kommt es durch Überexpression von *Macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) zur Umwandlung von Monozyten zu Makrophagen, die versuchen, das wandständige LDL zu eliminieren. Die fettüberladenen Makrophagen werden nach ihrem Aussehen Schaumzellen genannt.

Übersteigt die Fettüberladung der Makrophagen deren Kapazität, gehen sie zugrunde. Die nekrotischen und fettreichen Areale in den Atheromen führen zu einer Produktion von Zytokinen, Proteasen, Sauerstoff- und Stickstoffradikalen

durch Makrophagen, Lymphozyten und Thrombozyten, welche die lokale Entzündungsreaktion vorantreiben [30].

### 1.1.2 Risikofaktoren

Es konnten in zahlreichen Studien einige Risikofaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose nachgewiesen werden. Die wohl bekannteste ist die *Framingham-Studie*, bei der ab 1948 über mehrere Generationen hinweg die Bevölkerung der gleichnamigen Stadt untersucht wurde [27]. Sie gilt als die wichtigste epidemiologische Studie. Die Ergebnisse gehören inzwischen zum medizinischen Standard.

Zum einen wurden folgende *unbeeinflussbare* Risikofaktoren definiert:

- Alter
- männliches Geschlecht
- genetische Veranlagung

Darüber hinaus gibt es *beeinflussbare* Hauptrisikofaktoren

- Nikotinabusus
- Diabetes mellitus
- arterieller Hypertonus
- Fettstoffwechselstörungen (erhöhtes LDL-Cholesterin und erhöhte Triglyceride, erniedrigtes HDL-Cholesterin)

Weitere Risikofaktoren lauten:

- Bewegungsmangel
- Übergewicht
- chronische Niereninsuffizienz
- Hyperhomocysteinämie (> 12 µmol/ml)
- Hyperfibrinogenämie
- Hyperthyreose
- Gicht
- rheumatoide Arthritis
- Stress
- Menopause (Östrogenmangel).

Die Arteriosklerose ist eine generalisierte Systemerkrankung und kann sich an verschiedenen Lokalisationen des arteriellen Gefäßsystems manifestieren.

So gehört neben der koronaren Herzkrankheit (KHK) und den zerebrovasculären Erkrankungen auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) zu den Hauptmanifestationen der Arteriosklerose.

## 1.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

### 1.2.1 Definition

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine arterielle Durchblutungsstörung der unteren Extremität. Ursache ist eine Stenose oder Okklusion des arteriellen Gefäßsystems unterhalb der Aorta abdominalis. In 95 % ist sie durch die Arteriosklerose verursacht. Das klinische Bild reicht von Beschwerdefreiheit über gehstreckenabhängige Beinschmerzen („Claudicatio intermittens“ [CI]) bis zur Unterschreitung der kritischen Extremitätendurchblutung. Dies führt zu einem Ruheschmerz und im weiteren Verlauf zu einer Gewebsnekrose. In vielen Fällen ist eine Amputation unvermeidbar.

### 1.2.2 Epidemiologie

Zur Abschätzung der Prävalenz der pAVK in der Bevölkerung wird der sogenannte *Ankle-Brachial-Index* (ABI) verwendet. Eine Unterschreitung des ABI von 0,9 gilt als objektiver Befund für das Vorliegen einer pAVK. Als nichtinvasives Diagnostikum weist der ABI eine Sensitivität von 95 % bei einer Spezifität von nahezu 100 % auf und ist damit als Screening-Methode besonders geeignet. Die Prävalenz der pAVK beträgt 5-7 % und steigt mit zunehmendem Alter an. Damit zählt sie zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit [12, 21, 33, 42].

In der getABI-Studie konnte bei 21 % der über 65-Jährigen eine pAVK nachgewiesen werden. Dabei zeigte nur jeder Fünfte eine klinische Beschwerdesymptomatik [21].

### **1.2.3 Klinik**

Wie schon oben beschrieben, sind trotz des Vorliegens der Erkrankung meist keine oder kaum Beschwerden vorhanden. Schreitet die Erkrankung voran, tritt ein gehstreckenabhängiger ischämischer Beinschmerz auf. Dieser Schmerz zwingt den Patienten für eine Weile stehen zu bleiben (Schaufensterkrankheit). Differenzialdiagnostisch muss die Klinik der pAVK von atherogenen Schmerzen wie degenerativen Gelenkerkrankungen der unteren Extremität, von einer Claudicatio spinalis bei Spinalkanalstenose oder neuropathischen Schmerzen wie z.B. bei Diabetes mellitus abgegrenzt werden.

Im weiteren Verlauf kann es durch die Unterschreitung der kritischen Extremitätendurchblutung zum nächtlichen Ruheschmerz oder zur Bildung von Gewebedefekten wie trockener oder - bei zusätzlicher Infektion - feuchter Gangrän kommen. In diesem Stadium droht trotz invasiver Therapien oft ein Verlust von Extremitätensegmenten.

Neben den somatischen Beschwerden erfahren die Betroffenen schon bei Beginn der Symptomatik eine zunehmende Einschränkung der Lebensqualität.

### **1.2.4 Klassifikation**

Weltweit haben sich zur Einteilung der Krankheitsstadien die Klassifikationen nach Fontaine und Rutherford durchgesetzt [26, 58]. Grundlagen dieser sind die Schweregrade der klinischen Symptome. Während die Fontaine-Klassifikation im deutschsprachigen Raum Verwendung findet, wird im angloamerikanischen Raum nach Rutherford klassifiziert - siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1:** Klassifikation der pAVK

| Klassifikation nach FONTAINE |  | Klassifikation nach RUTHERFORD |           |  |
|------------------------------|--|--------------------------------|-----------|--|
| Stadium                      | klinisches Bild  | Grad                           | Kategorie | klinisches Bild  |
| I                            | asymptomatisch   | 0                              | 0         | asymptomatisch   |
| II                           | Claudicatio intermittens<br>IIa: Gehstrecke > 200 m<br>IIb: Gehstrecke < 200 m               | I                              | 1         | geringe  |
|                              |  | I                              | 2         | mäßige   |
|                              |  | I                              | 3         | schwere Claudicatio  |
| III                          | Ruheschmerzen  | II                             | 4         | Ruheschmerzen  |
| IV                           | Gewebeuntergang<br>IVa: trockene Nekrosen<br>IVb: feuchte Gangrän mit bakterieller Infektion | III                            | 5         | akrale Nekrose   |
|                              |  | III                            | 6         | proximale Nekrose oberhalb des Niveaus der Ossa metatarsalia |

### 1.2.5 Risiko für Atherothrombosen

Patienten mit einer pAVK leiden nicht an einer isoliert lokalen Atherosklerose. Vielmehr ist die pAVK eine Indikatorerkrankung für eine generelle Atherosklerose der Koronararterien mit hohem Myokardinfarktisiko und/oder der zerebralen Arterien mit hohem Schlaganfallrisiko.

So ist es nicht verwunderlich, dass 50 % der Patienten mit einer Claudicatio intermittens und 90 % mit einer kritischen Extremitätenischämie ein gleichzeitiges Vorliegen einer KHK aufweisen können. 70 % der Erkrankten versterben an den Folgen der KHK.

Darius konnte nachweisen, dass die pAVK und der Diabetes mellitus im Vergleich zu den übrigen Risikofaktoren die stärksten Prädiktoren für eine allgemeine und kardiovaskuläre Sterblichkeit besitzen. In diesem Zusammenhang werden beide Erkrankungen als Koronaräquivalente angesehen [12].

### 1.2.6 Verlauf und Prognose

Die Prognose der Erkrankung des Patienten ist direkt proportional abhängig vom Schweregrad der pAVK. Selbst eine asymptomatische pAVK hat schon ein nachweislich erhöhtes Mortalitätsrisiko, wobei das Risiko mit abnehmendem ABI steigt.

Patienten mit Claudicatio intermittens haben ein geringes Amputations-, aber ein hohes kardiovaskuläres Risiko. Die jährliche Mortalität bei Vorliegen einer pAVK ist mit 2,4 % sogar höher als bei Vorliegen einer KHK mit 1,8 % (*REACH-Register*) [51]. Unbehandelt ist die Lebenserwartung um 10 Jahre gegenüber der Normalbevölkerung reduziert [50].

Patienten mit kritischer Extremitätendurchblutung tragen ein hohes Risiko für vaskuläre Ereignisse, Amputation und Tod. Nach einem Jahr ist jeder fünfte Patient verstorben [1, 76].

### 1.2.7 Diagnostik

In der Anamnese werden neben der Erfassung der Risikofaktoren und der differenzialdiagnostischen Nebenerkrankungen auch Beschwerden wie CI oder nächtlicher Ruheschmerz erfasst.

Mit der klinischen Untersuchung werden zunächst inspektorisch die Verhältnisse der Beine mit Bewertung des Hautkolorits, der Hauttemperatur und akraler Läsionen erhoben. Fußpulse werden im Seitenverhältnis palpirt und in »tastbar«, »abgeschwächt« oder »nicht tastbar« dokumentiert. Auskultatorische Strömungsgeräusche über Aorta, Iliakal- oder der Femoralarterie können ein Hinweis für eine pAVK sein. Aber weder tastbare Fußpulse noch das Fehlen der Strömungsgeräusche schließen das Vorliegen einer pAVK aus [40].

Mit der Lagerungsprobe nach Ratschow wird eine definierte Belastung der Wadenmuskulatur mit nach oben gestreckten Beinen über 2 Minuten oder bis zum Erreichen der Schmerztoleranz durchgeführt. Anschließend setzt sich der Patient und lässt die Beine herunterhängen. Dann wird die Zeit bis zur reaktiven Hyperämie bzw. bis zur vollständigen Venenfüllung gemessen. Während die Zeit bis zur reaktiven Hyperämie bei Gefäßgesunden ca. 5 Sekunden dauert, verlängert sich die Zeit bei pAVK-Patienten auf 20-40 Sekunden. Nach ca. 20 Sekunden kommt es normalerweise zur vollständigen Venenfüllung. Dauert es mehr als 60 Sekunden, so ist dies ein Hinweis für das Vorliegen einer pAVK.

**Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI):**

Der Knöchel-Arm-Index wird am liegenden Patienten nach einer mindestens 10-minütigen Ruhephase ermittelt. Hierbei werden mit einer Blutdruckmanschette und einer Dopplersonde zunächst die Brachialarteriendrucke beidseits bestimmt und anschließend mit einer Unterschenkelblutdruckmanschette der systolische Wert an der A. dorsalis pedis und der A. tibialis posterior ermittelt. Der ABI ist definiert als höchster Knöcheldruck, dividiert durch den Mittelwert der systolischen Armblutdrücke [60]. Werte unter 0,9 gelten als objektiver Befund für das Vorliegen einer pAVK. Je niedriger der AB-Index, desto stärker ausgeprägt sind die atherosklerotischen Veränderungen in den Beinen und desto höher ist das Mortalitätsrisiko [25].

Werte über 1,3 werden bei Vorliegen einer Mediasklerose gemessen und können deshalb nicht für die Beurteilung des Schweregrades der pAVK herangezogen werden.

Hier sollte eine alternative Messmethode wie z.B. die Zehendruckmessung durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass der pathologische Zehe-Brachial-Index unter 0,7 liegt.

Zur weiteren Bewertung der Ergebnisse siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2:** Korrelation ABI und Schweregrad der pAVK

| Ankle-Brachial-Index | Schweregrad der pAVK |
|----------------------|----------------------|
| > 1,3                | V.a. Mediasklerose   |
| 1,3-0,9              | Normalbefund         |
| 0,75-0,9             | leichte pAVK         |
| 0,5-0,75             | mittelschwere pAVK   |
| < 0,5                | schwere pAVK         |

**Dopplerfrequenzanalyse:**

Mit der Dopplerfrequenzanalyse ist die Erhebung von morphologischen und funktionellen Befunden gleichzeitig möglich.

Ergänzend können die *Continuous-Wave*-Dopplersonographie und die Oszillographie die Etagenlokalisierung und die hämodynamische Beurteilung

funktionell relevanter Stenosen ermöglichen. Diese beiden Messverfahren werden im Gegensatz zum ABI nicht von der Mediasklerose beeinflusst.

***Gehstreckenbestimmung:***

Die Untersuchung der Gehstrecke wird unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Sie soll zum einen die klinischen Symptome objektivieren und den Schweregrad der funktionellen Gehstreckenminderung dokumentieren. Hierzu werden meist auf einem Laufband unter standardisierten Bedingungen (mit 3,0-3,2 km/h und 10-12 % Neigung) sowohl die schmerzfreie als auch die maximale Gehstrecke ermittelt. Die Werte dienen nicht nur zur Stuserhebung, sondern auch zur Verlaufskontrolle nach der Therapieeinleitung.

***Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung (TcPO<sub>2</sub>):***

Die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen kann mit der Messung des Sauerstoffpartialdruckes im Gewebe und an der Hautoberfläche bestimmt werden. Damit ist sie zur Beurteilung der Therapiekontrolle der Behandlungsmaßnahmen und dem kritischen Gefährdungsgrad von Extremitäten geeignet.

Allein ist sie nicht geeignet, um genaue Aussagen über die Beindurchblutung zu machen, kann aber als quantitative Messmethode ergänzende Informationen liefern.

***Farbkodierte Dopplersonographie (FKDS):***

Die farbkodierte Dopplersonographie ist eine morphologische und funktionelle Diagnostik, da mit diesem Verfahren die Lokalisation, Länge und der Grad von Stenosen erfasst werden können. Damit ist sie als Untersuchungsverfahren der ersten Wahl unerlässlich für die Differenzialdiagnostik und die Therapieplanung der pAVK, sofern das Verfahren nicht durch die Qualität des Gerätes, durch die Erfahrung des Untersuchers oder die Schallbedingungen des Patienten limitiert ist.

Ist die Dopplersonographie nicht durchführbar oder sind die Befunde nicht eindeutig, so ist die zusätzliche Durchführung weiterführender bildgebender Diagnostik indiziert. Im Einzelnen sind das die MR-Angiographie, die intra-arterielle Angiographie und die computertomographische Angiographie.

### 1.2.8 Grundzüge der Therapie der pAVK

Auf Grundlage zahlreicher Studien und Expertenkommissionen wurde im Wesentlichen ein einheitliches Therapiekonzept entwickelt und in nationalen und internationalen Leitlinien manifestiert.

Grundsätzlich beruht die Therapie der pAVK auf folgenden Ansätzen:

- **Basistherapie** und
- stadienangepasste **spezifische Gefäßtherapie**.

Die **Basistherapie** wird nach Diagnosestellung der pAVK und unabhängig vom Stadium immer durchgeführt. Ziel der Sekundärprävention ist das Verhindern des Voranschreitens der Arteriosklerose, die Verhinderung von atherothrombotischen Ereignissen wie Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärem Insult sowie die Senkung des Risikos für eine kardiovaskuläre Mortalität. Die Therapie beruht auf dem Ausschalten bzw. der Kontrolle der Risikofaktoren.

Nikotinabusus als bedeutendster Risikofaktor sollte unter allen Umständen lebenslang aufgegeben werden. Es konnte bei Nikotinkarenz eine Reduzierung der Rate für kardiovaskuläre Ereignisse gegenüber persistierendem Missbrauch nachgewiesen werden [76].

Der Diabetes mellitus hat zum einen, wie bereits schon erwähnt, eine sehr hohe Assoziation zu atherothrombotischen Ereignissen mit einer erhöhten Mortalität. Zum anderen leiden Diabetiker aufgrund ihrer häufig die Krankheit begleitenden Polyneuropathie selten unter der Claudicatio-symptomatik und stellen sich oft erst im Stadium der kritischen Extremitätenischämie beim behandelnden Arzt vor. Leitlinienkonform wird die Blutzucker(BZ)-Einstellung auf eine normoglykämische Stoffwechsellage und einen HbA<sub>1c</sub> von < 7 % angestrebt. Bei adäquater Risikoeinstellung wird bei Diabetikern eine Reduzierung der Rate an Amputationen und vaskulären Eingriffen erreicht [28].

Eine adäquate medikamentöse Therapie der Fettstoffwechselstörungen konnte nachweislich das kardiovaskuläre Risiko senken [31].

Da ein arterieller Hypertonus eine Progression der Atherosklerose begünstigt, wird eine medikamentöse Einstellung auf einen Zielblutdruck von unter 140/90 mmHg angestrebt. Die Basistherapie wird durch die initiierte Medikation mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) zur Risikoreduktion kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse komplettiert.

Die **spezifische Gefäßtherapie** ist stadienadaptiert. Durch die Optimierung der Gewebepfusion sollen nicht nur die Verbesserung der Gehfähigkeit und der Lebensqualität erzielt, sondern auch der Ruheschmerz und das Risiko für einen Extremitätenverlust reduziert werden.

Während die Behandlung im Stadium der Claudicatio meist konservativ ist (außer berufliche bzw. soziale Indikation), überwiegen ab dem Stadium der kritischen Extremitätenischämie zunehmend interventionelle oder operative Behandlungsmethoden.

Ab dem Stadium der Claudicatio intermittens wird ein strukturiertes Gehtraining von allen nationalen und internationalen Leitlinien mit dem höchstmöglichen Evidenzgrad empfohlen. Nach Möglichkeit sollte ein Gehtraining mindestens 3-mal wöchentlich für 30-60 min über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten unter Aufsicht durchgeführt werden.

Die Verfügbarkeit von Gehsportgruppen ist allerdings gerade im Vergleich zu den Koronarsportgruppen noch immer limitiert und nicht zufriedenstellend.

Neben der bei pAVK-Patienten ausgeprägten Non-Compliance können aufgrund von Komorbiditäten und deren Kontraindikationen nur ca. 1/3 der Patienten ein strukturiertes Gehstreckentraining durchführen [19]. Insbesondere für Patienten im Stadium IIb, die kein strukturiertes Gehstreckentraining durchführen können, ist die leitliniengerechte Therapie mit vasoaktiven Substanzen indiziert.

Derzeit gibt es lediglich für Cilostazol und Naftidrofuryl eine Zulassung in Deutschland, da beide Substanzen in Kombination mit einem Gehtraining zu einer Verbesserung der Gehstrecke und der Lebensqualität führen.

Auf Cilostazol wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen.

Da in dieser Arbeit ausschließlich der Patient im Stadium der Claudicatio intermittens betrachtet wird, soll hier auf die invasiven Therapiestrategien nicht näher eingegangen werden. Hierzu wird auf die Leitlinien und einschlägige Fachliteratur verwiesen.

### 1.3 Cilostazol

Cilostazol ist ein selektiver Phosphodiesterase-Inhibitor Subtyp 3A und zählt zu den Thrombozytenaggregationshemmern. Darüber hinaus führen weitere positive Eigenschaften zu seiner komplexen antiatherogenen Wirkung. Cilostazol ist für das Stadium IIb nach Fontaine zugelassen und verbessert bis zu einem Zeitraum von 24 Wochen nach Medikamenteninitiierung die schmerzfreie und maximale Gehstrecke sowie die Lebensqualität des Behandelten [2].

#### 1.3.1 Kurzer geschichtlicher Abriss

Anfang der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde die Phosphodiesterase entdeckt. Seitdem wurden zahlreiche Medikamente für die einzelnen Subtypen entwickelt. Cilostazol als selektiver Phosphodiesterase-3A-Inhibitor wurde schon 1988 in Japan zur Behandlung der pAVK zugelassen. Nachdem weitere Studien die Wirksamkeit von Cilostazol belegten, erfolgte 1999 auch in den Vereinigten Staaten und 2001 in England und Irland die Zulassung. 2005 wurde die Therapie der Claudicatio intermittens mit Cilostazol von der *American Heart Association* und vom *American College of Cardiology AHA/ACC* mit dem höchsten Evidenzlevel bewertet und auch im letzten Update von 2011 bestätigt [34, 57].

Auch das »*Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease*« (*TASC II*) gab Cilostazol 2006 die Erstlinienempfehlung im Stadium der Claudicatio intermittens noch vor Naftidrofuryl [50]. In Deutschland wurde Cilostazol schließlich 2007 zur Behandlung der pAVK im Stadium IIb nach Fontaine zugelassen.

#### 1.3.2 Pharmakodynamische Eigenschaften

Als selektiver PDE-3A-Inhibitor hemmt Cilostazol in den Zielzellen die PDE und steigert über die Hemmung des Abbaus des cyclischen Adenosinmonophosphats (cAMP) dessen intrazelluläre Konzentration. Zusätzlich hemmt Cilostazol an den Erythrozyten die Aufnahme von Adenosin [44, 71]. Die damit verbundene Steigerung des interstitiellen Adenosins aktiviert seinerseits die wandständigen Adenosin-2-Rezeptoren und es kommt zur gesteigerten intrazellulären cAMP-Produktion [44, 45]. Ausnahme stellt hier die Myokardzelle dar,

bei der das extrazelluläre Adenosin nicht an den A<sub>2</sub>-, sondern an den A<sub>1</sub>-Rezeptoren ansetzt und so die cAMP-Produktion intrazellulär hemmt [61, 10].

Im Einzelnen werden folgende Zielzellen von der PDE-vermittelten intrazellulären cAMP-Erhöhung beeinflusst:

- Thrombozyten → Aggregationshemmung
- Glatte Muskelzellen → Gefäßdilatation
- Endothelzellen → Hemmung von Zytokinen (z.B. MCP-1, PDGF, TNF- $\alpha$ ), Verringerung der Ausschüttung von Adhäsionsmolekülen (z.B. VCAM 1), Steigerung der Angiogenese und Stimulation der Reendothelialisierung
- Myokardzellen → geringe Ino- und Chronotropie.

#### ***Thrombozyten:***

Cilostazol hemmt cAMP-vermittelt die Thrombozytenaggregation reversibel für 12 h, ohne jedoch die Blutungszeit zu verlängern. Nach Absetzen normalisiert sich die Aggregation ohne Rebound-Phänomen innerhalb von 48-96 h. Bemerkenswerterweise zeigte sich unter der Therapie mit Cilostazol im Gegensatz zu der mit ASS und Clopidogrel keine Verlängerung der Blutungszeit [29, 74].

#### ***Glatte Muskelzellen:***

Cilostazol hat an der glatten Muskelzelle über die endothelabhängige Stickstoffmonoxidkonzentration einen gefäßdilatierenden Effekt.

Zusätzlich wird durch Cilostazol die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren inhibiert und damit die Endothelproliferation reduziert [61].

#### ***Endothelzellen:***

An der Intima bewirkt Cilostazol die Hemmung von Zytokinen (MCP-1, TNF- $\alpha$ , PDGF), die im Prozess der Atheroskleroseentstehung für die Migration von Leukozyten in die Gefäßwand verantwortlich gemacht werden. Des Weiteren wird die Ausschüttung der Adhäsionsmoleküle (z.B. VCAM-1) gehemmt, was eine Anlagerung von Lympho- und Monozyten an die Intima blockiert. Darüber hinaus werden die Angiogenese gesteigert, die Reendothelialisierung stimuliert und die Apoptose der Endothelzelle reduziert [20, 61].

**Myokardzellen:**

Hier hat Cilostazol einen gegenteiligen Effekt. Zum einen wird die intrazelluläre cAMP-Konzentration über den verminderten Abbau gesteigert, während zum anderen die erhöhte extrazelluläre Adenosinkonzentration über die herzmuskel-spezifischen A1-Rezeptoren zu einer reduzierten intrazellulären cAMP-Produktion führt.

Letztlich kommt es wohl zu einer dezenten Erhöhung der intrazellulären cAMP-Konzentration mit einer mäßig positiven Ino- und Chronotropie.

Zu weiteren positiven Eigenschaften zählt, dass Cilostazol über einen noch nicht identifizierten Mechanismus zu einer Reduzierung der Triglyceride um ca. 15 % und einer Erhöhung des HDL-Cholesterins um ca. 10 % nach 12 Wochen führte. Der LDL-Wert blieb in diesen Untersuchungen unbeeinflusst [23, 48]. Somit bewirkt Cilostazol cAMP-vermittelt an den Zielzellen komplexe Reaktionen und zeigt in der Gesamtheit antiatherothrombotische, antiinflammatorische und antiproliferative Effekte [61].

**1.3.3 Pharmakokinetik**

Cilostazol wird oral in einer empfohlenen Dosierung von 2 x 100 mg eingenommen [24, 70]. Es hat eine hohe Bioverfügbarkeit und die Plasmakonzentration erreicht nach ca. 4 Tagen einen *steady state*. Es wird zu 95-98 % an Albumin gebunden. Anschließend wird es in der Leber durch die Isoenzyme des Cytochroms P450 CYP3A4 und geringer durch CYP2C19 und CYP1A2 in zwei Hauptmetabolite verstoffwechselt. Während der Dehydro-Metabolit 5-7 mal stärker die Thrombozyten hemmt als die Ausgangssubstanz, ist der 4'-trans-Hydroxy-Metabolit ein Fünftel so wirksam. Die Elimination erfolgt dann hauptsächlich über den Urin (74 %), der Rest wird über die Fäzes ausgeschieden [7, 70].

**1.3.4 Nebenwirkungen**

Die positive vasodilatatorische Wirkung ist für die Nebenwirkungen verantwortlich. So werden in ca. 30 % Kopfschmerz und Diarrhoen sowie Palpitationen registriert. Diese verschwinden in aller Regel nach wenigen (bis zu 14) Tagen. In nur 3,7 % führen die Nebenwirkungen zu einem Therapieabbruch [54].

### 1.3.5 Kontraindikationen

Laut aktueller Fachinformation bestehen für die Anwendung von Cilostazol folgende Kontraindikationen [70]:

- mittelschwere Leberfunktionsstörungen
- schwere Niereninsuffizienz (GFR < 25 ml/min)
- kongestive Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen wie
  - ventrikuläre Tachykardie
  - Kammerflimmern
  - multifokale ventrikuläre Ektopien
  - Verlängerung des QT-Intervalls
- Blutungsneigung des Patienten
- Unverträglichkeit gegenüber Cilostazol
- Schwangerschaft.

### 1.3.6 Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Aufgrund der Wirkung der reversiblen Thrombozytenaggregation von Cilostazol ist zu vermuten, dass es alleine oder in Kombination mit weiteren Antikoagulanzen zu einer kumulierenden Verlängerung der Blutungszeit kommen würde.

Wilhite *et al.* untersuchten in einer Studie die Blutungszeit von Patienten, die Cilostazol als Monotherapie oder eine Kombination mit ASS und/oder Clopidogrel einnahmen [74].

Erstaunlicherweise zeigte sich, dass unter der Monotherapie mit Cilostazol im Vergleich zu Patienten ohne Therapie kein Anstieg der Blutungszeit zu verzeichnen war. Darüber hinaus verlängerte sich die Blutungszeit auch nicht unter der Triple-Therapie mit ASS, Clopidogrel und Cilostazol im Vergleich zur Dualtherapie mit ASS und Clopidogrel ohne Cilostazol [74].

Da Cilostazol über das Cytochrom-P450-System metabolisiert wird, gibt es grundsätzlich Beeinflussungen durch Substanzen, die ebenfalls über denselben Stoffwechselweg metabolisiert werden. Einige Makrolide, Erythromycin, Lovastatin und Simvastatin, Ketokonazol, Azolantimykotika, Protease-Inhibitoren, Protonenpumpeninhibitoren sowie Diltiazem, Cisaprid, Halofantrin, Pimozid und

Ergotaminderivate hemmen diesen Abbauweg, was bei einer gleichzeitigen Therapie mit Cilostazol eine Erhöhung der Serumkonzentration zur Folge hat [70].

Das gehäufte Auftreten von Nebenwirkungen kann in den meisten Fällen durch eine Dosisreduktion auf 2 x 50 mg Cilostazol verringert werden. In klinischen Untersuchungen zeigte sich bei Rauchern eine Induktion eines Subtyps des Cytochroms P450, das CYP1A2. Das hatte zur Folge, dass die Plasmakonzentration von Cilostazol in dieser Gruppe um 18 % reduziert war [70, 75].

Weitere Einflüsse von Enzyminduktoren wie z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin oder Johanniskraut auf die Plasmakonzentration von Cilostazol wurden bisher nicht weiter untersucht [70].

### **1.3.7 Sicherheitsprofil**

1991 konnte in der PROMISE-Studie eine erhöhte Sterblichkeit von 28 % bei der Therapie mit dem PDE III-Inhibitor Milrinon zur Behandlung der Herzinsuffizienz belegt werden [52].

Da Cilostazol und Milrinon zur gleichen Wirkstoffgruppe gehören, gab es vor der Zulassung in den Vereinigten Staaten große Sicherheitsbedenken. Jedoch konnten 8 Phase-III-Studien über einen Zeitraum von 12 bis 24 Wochen keine erhöhte Sterblichkeitsrate nachweisen.

Bei persistierenden Sicherheitsbedenken durch die *Food-and-Drug-Administration (FDA)* wurde die *CASTLE*-Langzeitstudie initiiert. Hier konnte anhand von fast 1500 Patienten keine erhöhte Mortalität oder ein vermehrtes Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter einer Cilostazoltherapie nach 36 Monaten im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen werden [32].

### **1.3.8 Wirksamkeit in klinischen Studien**

Zahlreiche Studien mit dem Nachweis der Wirksamkeit von Cilostazol haben nicht nur dazu geführt, dass Cilostazol in Japan, den USA, England und später auch in Deutschland zur Behandlung der pAVK zugelassen wurde, sondern von der AHA/ACC und auch im TASC-II-Konsensus mit dem höchsten Evidenzlevel zur Behandlung der pAVK im Stadium der Claudicatio intermittens empfohlen wurde [5, 14, 15, 23, 47, 55, 56, 57, 66, 69].

Dawson *et al.* verglichen in einer dreiarmigen Studie die Gehstreckenverbesserung von Cilostazol, Pentoxifyllin und einem Placebo. Es zeigte sich unter Cilostazol eine deutliche Gehstreckenverbesserung, wobei Pentoxifyllin nicht besser abschnitt als das Placebo [14].

Beebe *et al.* untersuchten die maximale und schmerzfreie Gehstrecke von 663 Patienten unter 24-wöchiger Therapie mit 50 mg und 100 mg Cilostazol Tagesdosierung. Neben dem Nachweis einer signifikanten Gehstreckenverbesserung konnten sie auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung herausarbeiten. In dieser Studie wurde auch eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität festgestellt [5].

Insgesamt 8 prospektive Untersuchungen sowie die Metaanalysen von Regensteiner *et al.* und Thompson *et al.* konnten eine signifikante Steigerung der maximalen und der schmerzfreien Gehstrecke nachweisen [55, 69]. 2008 wurden diese Ergebnisse in der Cochrane-Analyse bestätigt [56]. Eingehende Betrachtungen der Rolle von Cilostazol im Therapiespektrum der pAVK wurden auch in einer eigenen Veröffentlichung dargestellt [73].

#### 1.4 Studienziel und detaillierte Fragestellungen

Ziel dieser Studie war es, den Therapieeffekt von Cilostazol (Pletal<sup>®</sup>, UCB Pharma, Monheim, Deutschland - nach Medikamentenzulassung seit 1.1.2007) auf die pAVK im Stadium IIb indikationsgemäß in einem repräsentativen, speziell gefäßchirurgischen Patientenkollektiv im Rahmen einer klinisch-systematischen, prospektiven, unizentrischen Beobachtungsstudie eines gefäßchirurgischen Zentrums zu untersuchen.

Hier soll neben dem historischen Vergleich und der Gegenüberstellung der zahlreichen angiologisch publizierten Ergebnisse auch der Therapieeffekt über die sonst übliche Therapiedauer von 3-6 Monaten hinaus bis zu einem Jahr zur Reflexion des gefäßchirurgischen Alltags mit

- **dem primären Endpunkt:**
  - der Gehstrecke (bzw. Gehstreckenverlängerung); und

- **den sekundären Endpunkten:**

- Lebensqualität,
- Einfluss von Nebenerkrankungen,
- Einfluss von patienten-, befund-, [begleit-]therapieassoziierten Parametern/Faktoren wie z.B. Geschlecht, Alter, Diabetes, Hypertonus, Hyperlipidämie, Gewicht, Herzrhythmusstörung, Vorhandensein künstlicher Herzklappe(n), Nikotin-/Alkoholabusus, Antikoagulation,
- ABI als relevanter Therapieeffektparameter,
- Nebenwirkung (Profil, Häufigkeit, Schwere) wie z.B. Kopfschmerz, Herz-Kreislaufbeschwerden, Angstzustände, Diarrhoe, Kombinationen, undifferenziert (nicht näher beschreibbare Unbehaglichkeit),
- Dosisreduktion / Therapieabbruch (Häufigkeit, Ursachenspektrum),
- medizinisch relevante Begleittherapien (radiologische Intervention, Prostavasinterapie etc.)

beurteilt werden.

## 2. Material und Methoden

Im Arbeitsbereich Gefäßchirurgie der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. werden von den niedergelassenen Hausärzten, Internisten (insbesondere Angiologen, Endokrinologen und Nephrologen) sowie Ärzten aus weiteren Fachbereichen Patienten mit gefäßchirurgischer Fragestellung vorgestellt. Die Abteilung deckt das gesamte Leistungsspektrum der Diagnostik und Therapie der Gefäßchirurgie ab. Das Einzugsgebiet dieses Arbeitsbereichs in einer gefäßzentrumsgleichen Organisationsstruktur der Gefäßmedizin am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R. erstreckt sich vom Norden Sachsen-Anhalts über das östliche Niedersachsen bis in das westliche Land Brandenburg. Die zweimal wöchentlich stattfindende gefäßchirurgische Sprechstunde besitzt eine kassenärztliche Zulassung.

### 2.1 Studiendesign

Die hier vorliegende Studie wurde als eine klinisch-systematische prospektive »Single-Center«-Observationsstudie an einer konsekutiven Patientenkohorte der gefäßchirurgischen Ambulanz zur medikamentösen Anwendungsbeobachtung im klinischen Alltag unter Ambulanzbedingungen angelegt.

### 2.2 Patientenselektion

Es wurden über einen definierten Zeitraum alle Patienten, die sich in der gefäßchirurgischen Ambulanz mit einer pAVK im Stadium IIb nach Fontaine vorstellten und die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen.

#### 2.2.1 Einschlusskriterien

Für die Studie zugelassen waren Patienten, die folgende Kriterien aufwiesen:

- Vorstellung(stermin) in der gefäßchirurgischen Sprechstunde
- Einleitung der Cilostazoltherapie
- indikationsgerechte Anwendung der Cilostazoltherapie
- »Follow-up«-Beobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten
- anamnestische, klinische und Doppler-sonografische Verlaufskontrollen (vierteljährliche Sprechstundenkonsultation)

- Einnahme der empfohlenen Cilostazol-Dosis: 2 × 100 mg oder 2 × 50 mg
- Basis-Compliance

### 2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die folgende Kriterien aufwiesen:

- gefäßchirurgische Operationen oder radiologische Interventionen der unteren Extremität im Cilostazol-Einnahmezeitraum
- »Off-Label-Use« von Cilostazol
- Vorliegen einer Tumorerkrankung
- schwere Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatininclearance von < 25 ml/min
- mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörungen
- Vorliegen einer Schwangerschaft
- anamnestisch bekannte ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, multifokale ventrikuläre Ektopien oder Verlängerung des QT-Intervalls
- amputierte Gliedmaßen der unteren Extremitäten oder degenerative Gelenkerkrankungen, die eine Gehstreckenbestimmung nicht zuließen
- Immobilität
- kompetitive Medikation
- Anhaltspunkte für fehlende Basis-Compliance, insbesondere bei der Medikamenteneinnahme

Nachdem Kontraindikationen ausgeschlossen wurden, erfolgte die Initiierung der indikationsgerechten Gabe von Cilostazol nach einem Aufklärungsgespräch im Rahmen des Vorstellungstermins des Patienten in der gefäßchirurgischen Sprechstunde.

## 2.3 Studiendurchführung

### 2.3.1 Beobachtungszeitraum und Untersuchungsintervalle

Das eingeschlossene Patientenkollektiv wurde nach Initiierung der Cilostazoltherapie mit einer Dosierung von Cilostazol 2 x tgl. 100 mg über einen Zeitraum

von 12 Monaten beobachtet. Hierzu wurden die Patienten im Abstand von 12 Wochen zu Verlaufsuntersuchungen einbestellt.

### 2.3.2 Datenerhebung

Zunächst wurden die demographischen Stammdaten der Patienten erfasst. Anschließend erfolgte die Erhebung folgender möglicherweise beeinflussender Begleiterkrankungen:

- Diabetes mellitus
- arterieller Hypertonus
- Hyperlipidämie
- Über-/Untergewicht (BMI)
- Herzrhythmusstörungen
- Vorhandensein einer Herzklappe
- Nikotin- und/oder
- Alkoholabusus.

Zusätzlich wurde auch die begleitende Therapie mit weiteren »Blutverdünnern« (Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulanzen und Rheologika) erhoben. Des Weiteren wurden Begleitmedikationen mit den Pharmaka Erythromycin, Ketoconazol, Diltiazem, Omeprazol, Lovastatin, Simvastatin, Cisaprid, Halofantrin, Pimozid und Ergotaminderivaten abgefragt, die durch metabolische Enzymkompetition zu einer zum Teil deutlichen Erhöhung der Serumkonzentration von Cilostazol und dessen Metaboliten führt. Dies hatte dann in den vorliegenden Fällen eine Dosisanpassung in der Therapie mit Cilostazol auf  $2 \times 50$  mg zur Folge. Im Falle von Simvastatin war zusätzlich dessen Dosisreduktion auf die Hälfte notwendig. Neben der Dokumentation des Behandlungsbeginns wurden auch Nebenwirkungen und eine evtl. Dosisanpassung von Cilostazol im Zuge der Sprechstundendokumentation registriert und dokumentiert. Im Falle des Therapieabbruches von Cilostazol wurde auch der Grund dafür eruiert und registriert. Bei Verlaufskontrolluntersuchungen wurden neben der Änderung der primär erhobenen Daten zusätzlich die Änderung des subjektiven Empfindens der Lebensqualität semiquantitativ (»besser - gleich - schlechter«) erfasst.

### 2.3.3 Klinische Untersuchung

Nach sorgfältiger Anamnese wurden die Patienten einer klinischen Untersuchung unterzogen. Diese beinhaltete die Inspektion des Hautstatus (Veränderungen, Läsionen) und der Muskulatur (Atrophien). Außerdem wurden Pulse und Hauttemperatur von Beinen und Füßen im Seitenvergleich palpirt. Anschließend erfolgte die Komplettierung der Befunde durch folgende apparative Diagnostik:

#### ***Arterielle Dopplersonographie mit ABI-Bestimmung:***

Hierzu wurde der systolische Blutdruck an beiden Oberarmen nach der Methode von Riva Rocci sowie die systolischen Knöchelarteriendruckwerte (Aa. tibialis anterior et posterior) an beiden Knöcheln mit einer handelsüblichen Blutdruckmanschette und der *continuous-wave*-Dopplersonographie (Elcat Vasodop 1000, Elcat GmbH, Wolfratshausen, Deutschland) bestimmt. Der ABI ließ sich anschließend aus dem Quotienten des systolischen Knöchelarteriendrucks durch den Mittelwert der systolischen Armdrücke berechnen (siehe Kapitel 1.2.7)



**Abbildung 1:** Dopplersonographische Messung des ABI

#### ***Maximale Gehstreckenmessung mittels standardisierter Laufbandmessung:***

Hierzu wurde die maximale Gehstrecke auf dem Laufband (Schiller STM-55, Stair Master Health & Fitness Products Inc., Bothell, WA/U.S.A.) bei einer

Bandgeschwindigkeit von 3 km/h und einer Steigung von 12% bis zum Abbruch aufgrund ischämischer Beinschmerzen ermittelt. Erfasst wurden neben den Gehstrecken die Schmerzlokalisierung und das Auftreten anderer Beschwerden. Im Rahmen einer klinischen Sprechstundenuntersuchung wurde die maximale Gehdauer auf 10 min begrenzt. Das entspricht einer Gehstrecke von 500 m. Wurde diese Gehleistung problemlos erreicht, ist davon auszugehen, dass der Patient auch eine weitere Gehstrecke bewältigt hätte. In diesem Fall wurde eine fiktive Mehrleistung von 10% dokumentiert, um sich einer anzunehmenden Mehrleistung anzunähern, ohne den Eindruck einer Beschönigung der Daten zu erwecken.



**Abbildung 2:** Erhebung der maximalen Gehstrecke mittels standardisierter Laufbandmessung

## 2.4 Statistik

Die erhobenen Studiendaten wurden in Microsoft Excel für Windows (Version: Excel 2003, Microsoft, Redmonton, WA/U.S.A.) aufgenommen und mithilfe von SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL/U.S.A.) statistisch nach Fragestellung und angezeigtem Testverfahren analysiert.

Im Einzelnen wurde mittels *Kolmogorov-Smirnov*-Test eine Abweichung von der Normalverteilung untersucht. Der als Zielparameter empfehlungsgerecht durch standardisierte Laufbandmessung erhobene absolute Gehstreckenzuwachs wurde mittels ANOVA mit Messwertwiederholung auf statistische Signifikanz getestet. Bei bestehender Signifikanz im Verlauf wurden paarweise *t*-Tests der einzelnen Zeitpunkte angewendet.

Gehstreckenänderungen zwischen zwei Untersuchungszeitpunkten wurden mit Tukey-adjustierten Post-hoc-Analysen für multiple Tests untersucht. Der statistisch relevante Einfluss von Nebenwirkungen auf die Gehstreckenveränderung wurde mittels Korrelationskoeffizienten nach Pearson untersucht. Die erhobenen Daten zur subjektiven semiquantitativen Lebensqualität (»schlechter-gleich-besser«) wurden mit einem gemischten Modell für alle Veränderungsdaten ohne Ausgangswert analysiert. Hierzu wurden „Type III Tests of Fixed Effects“ und der LMS-Algorithmus (*Least-Mean-Squares-Algorithmus*) verwendet.

Die Basis der statistischen Berechnung bildete die fehlerwertfreie abhängige Stichprobe. Es wurden alle zu den jeweiligen Zeitpunkten verfügbaren Messwerte für die Erstellung der Diagramme verwendet, um eine komplette Datenwiedergabe zu gewährleisten. Für diese konfirmatorische Analyse betrachten wir alle Tests unadjustiert. Es wurde zum Anzeigen einer statistischen Signifikanz das Signifikanzniveau von  $\leq 0,05$  festgelegt.

## 2.5 Ethisches Statement

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den entsprechenden Regeln des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki für Biomedizinische Forschung von 1964, zuletzt revidiert Oktober 2013) sowie den Richtlinien der »Guten Klinischen Praxis« (*Good Clinical Practice* [GCP]/ICH) sowie den Richtlinien des institutionellen Ethikkomitees einschließlich adäquater Patientenführung

und -gesprächen im Rahmen der Sprechstunde als auch darüber hinaus ad libitum durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistiken

##### 3.1.1 Patientencharakteristik und Demografie

Vom 01. Juli 2009 bis 30. Juni 2012 wurden 147 konsekutive Patienten mit einem pAVK-Stadium IIb nach Fontaine in der gefäßchirurgischen Ambulanz der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. erfasst. Davon gingen 93 auswertbare Patienten (63,3 %) in die finale Statistik ein. Die häufigsten Gründe für den Ausfall von Patienten waren folgende:

- Amputation, orthopädische Gelenkerkrankungen oder kardiopulmonale Leistungsdefizite, die eine Laufbandanalyse nicht zuließen,
- fehlender *Follow-up*-Beobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten (mangelnde Patientencompliance, fehlende Verlaufsuntersuchung, o.a.),
- gefäßchirurgische Operationen oder radiologische Interventionen der unteren Extremität im Cilostazol-Einnahmezeitraum,
- unabgesprochener Abbruch der Cilostazoltherapie durch den betreuenden niedergelassenen Arzt.

Demografische Charakteristika des Patientenkollektivs zeigen Tab. 3 und 4.

**Tabelle 3:** Patientengeschlecht

| Geschlecht    | Anzahl [n] | Prozent [%] |
|---------------|------------|-------------|
| Männlich      | 70         | 75,3        |
| Weiblich      | 23         | 24,7        |
| <b>Gesamt</b> | <b>93</b>  | <b>100</b>  |

**Tabelle 4:** Patientenalter

| Alter              | Jahre |
|--------------------|-------|
| Durchschnitt       | 65    |
| Median             | 67    |
| Standardabweichung | 9,18  |
| Minimum            | 40    |
| Maximum            | 85    |

### 3.1.2 Medikationscharakteristik

Durchschnittlich wurde Cilostazol für 312 Tage eingenommen, wobei sich die Spannweite der Einnahmedauer von 90 Tagen auf 366 Tagen erstreckte (Tab. 5). Während bei 100 % der Patienten eine Einnahmedauer über 3 Monate realisiert werden konnte, reduzierte sich die Kontinuität der Medikamenteneinnahme nach 6 Monaten von 93 auf 81 Fälle (87 %). Eine durchgehende Medikamenteneinnahme über 12 Monate konnte in 68 Fällen realisiert werden (73 %).

**Tabelle 5:** Charakteristik der Cilostazol-Einnahme

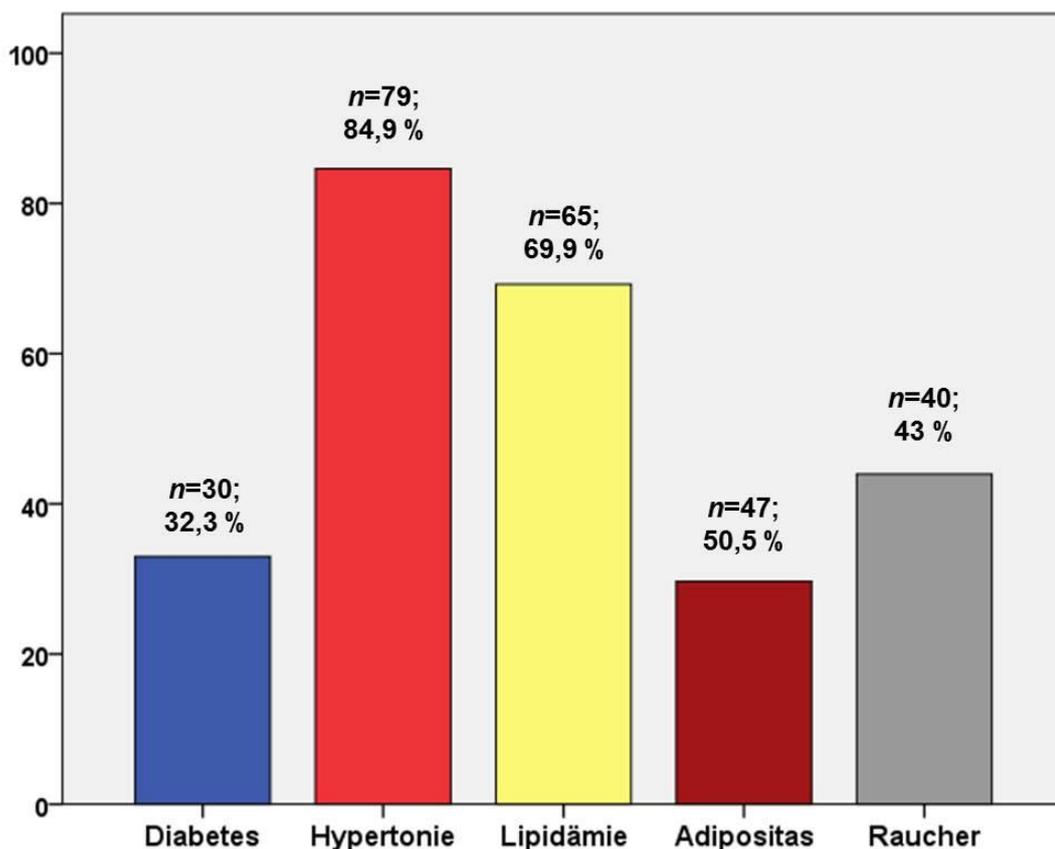
| Einnahmecharakteristik | Tage   |
|------------------------|--------|
| Durchschnitt           | 311,83 |
| Median                 | 365    |
| Standardabweichung     | 100,63 |
| Spannweite             | 276    |
| Minimum                | 90     |
| Maximum                | 366    |

### 3.1.3 Komorbiditäten

Im untersuchten Kollektiv gab es keinen Patienten, der keine Nebenerkrankung hatte.

Ein arterieller Hypertonus war bei 79 Patienten bekannt (84,9 %). 30 Personen litten unter einem Diabetes mellitus (32,9 %) und 65 wurden wegen einer Hyperlipidämie medikamentös behandelt (69,9 %). Gemäß der aktuell

geltenden Gewichtsklassifikation nach der WHO konnte bei 41 % der Patienten ein Übergewicht und in 29 % aller Fälle eine Adipositas festgestellt werden. 1 % litt an Untergewicht, während 25,8 % normalgewichtig waren. In der Studie zeigten sich 40 aktive Raucher (43 %) und 19 ehemalige Raucher (20,4 %). Die übrigen 33 Patienten gaben an, nie regelmäßig geraucht zu haben (35,5 %). Herzrhythmusstörungen als weiterer Risikofaktor für thrombembolische Ereignisse konnten in 11 Fällen (11,8 %) eruiert werden. Unter den untersuchten Personen litten 8 (8,6 %) unter einem bestehenden Alkoholmissbrauch, während 3 (3,2 %) anamnestisch „trockene“ Alkoholiker waren. Bis auf einen Patienten wurden alle mit Antikoagulantien bzw. Thrombozytenaggregationshemmern (98,9 %) therapiert. Hiervon erhielten 62 ASS, 9 Clopidogrel, 12 Phenprocoumon, 1 Dipyridamol und 8 erhielten eine Kombinationstherapie. Zur Veranschaulichung der Verteilung der Komorbiditäten im Patientenkollektiv siehe folgende Abbildung.



**Abbildung 3:** Komorbiditäten des Patientenkollektivs mit initiiertem Cilostazoleinnahme ( $n=93$ , Mehrfachnennung möglich).

### 3.1.4 Nebenwirkungen

Während 74 Patienten unter der Cilostazoltherapie keinerlei Beschwerden angaben, trat in 19 Fällen mindestens eine relevante Nebenwirkung auf. Das entspricht einer relativen Rate von 20,4 %. In je 3 Fällen traten Kopfschmerzen, Diarrhoe und Herz-Kreislauf-Beschwerden auf. In einem Fall kam es zu Angstzuständen. 2 Patienten klagten über kombinierte Beschwerden. 7 Probanden waren nicht in der Lage, ihre Nebenwirkungen näher zu differenzieren. In 7 Fällen konnte durch eine Halbierung der Medikamentendosierung eine Beschwerdebesserung herbeigeführt werden, sodass es nicht zu einem Abbruch der Studie kam. In 12 Fällen wurde die Cilostazoltherapie abgebrochen, wobei in 6 Fällen eine Dosisreduzierung vom Patienten erst gar nicht in Betracht gezogen wurde.

### 3.1.5 Ausfälle/Sicherheit

Während des angegebenen Zeitraums konnte im untersuchten Patientenkollektiv kein Todesfall oder ein ernster medikamentenbedingter Zwischenfall beobachtet werden.

## 3.2 Analysen der Verlaufsdaten

### 3.2.1 Analyse der Gehstrecke

#### ***Absolute Gehstrecke vor Therapiebeginn:***

Alle verfügbaren patientenabhängigen Daten zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten nach 0, 3, 6, 9 und 12 Monaten wurden für die Auswertung inklusive der statistischen Analyse verwendet. Dabei zeigte sich, dass die Veränderungen der Gehstrecke nicht signifikant von der Normalverteilung abwichen. Die durchschnittliche Gehstrecke vor Therapiebeginn betrug 181,2 m mit einer Standardabweichung von 133,7 m.

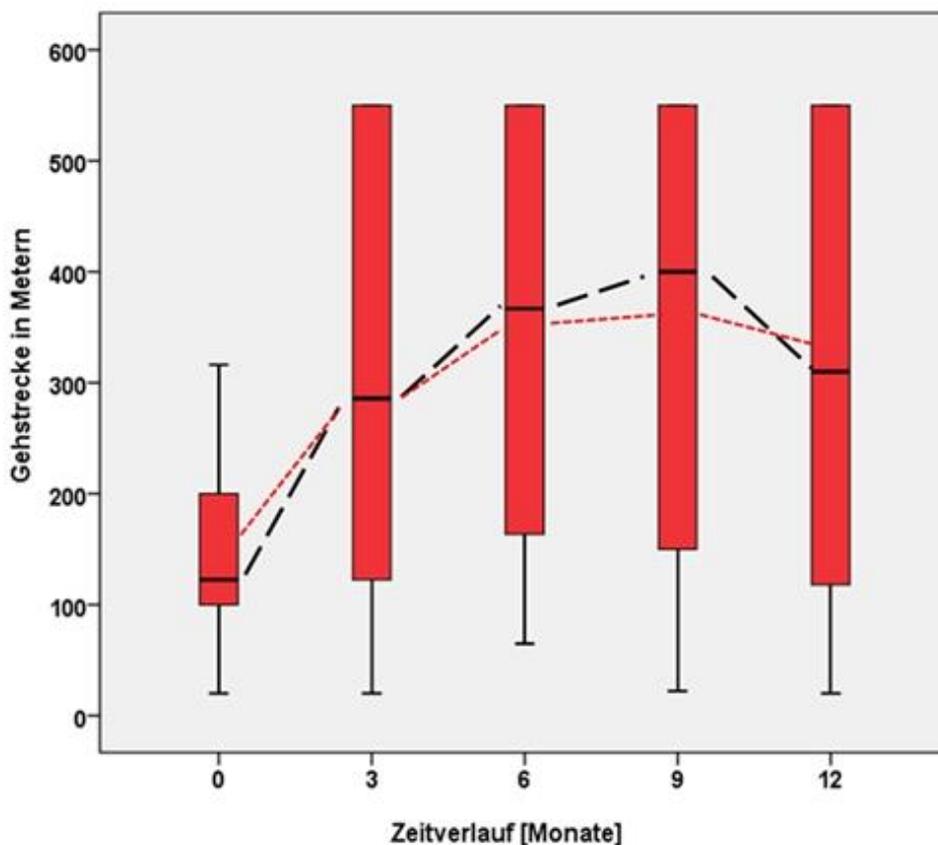
Es wurden auch Patienten mit einer Gehstrecke von mehr als 200 m in die Datenerhebung aufgenommen. Diese Patienten waren aber aufgrund der Gehstreckenlimitierung in ihrer beruflichen und privaten Lebensführung erheblich eingeschränkt (»lifestyle-limiting claudicatio«), sodass die therapiewürdige Grenze individuell adaptiert über der klassischen Gehstreckengrenze von

200 m liegen kann. Der Median betrug 150 m. Die Spannweite erstreckte sich von 10-490 m.

**Absolute Gehstrecken nach 3, 6, 9 und 12 Monaten:**

Die maximale Laufbandleistung stieg 3 Monate nach Therapiebeginn durchschnittlich auf 293,8 m bei einem Erfassungsgrad von 88,8 %. Im 6. Monat kam es zu einem weiteren durchschnittlichen Anstieg mit 332,1 m (Erfassungsgrad: 70,8 %). Während sich im 9. Monat die durchschnittliche Gehstrecke weiter auf 347,5 m steigerte (Erfassungsgrad: 68,1 %), stagnierte die Gehstrecke mit 320,2 m im 12. Monat im Vergleich zum 9. Monat. Der Grad der Erfassung betrug zu diesem Zeitpunkt 77,7 %.

Zur Veranschaulichung siehe folgende *Box and Wisker -Plot* -Darstellung:

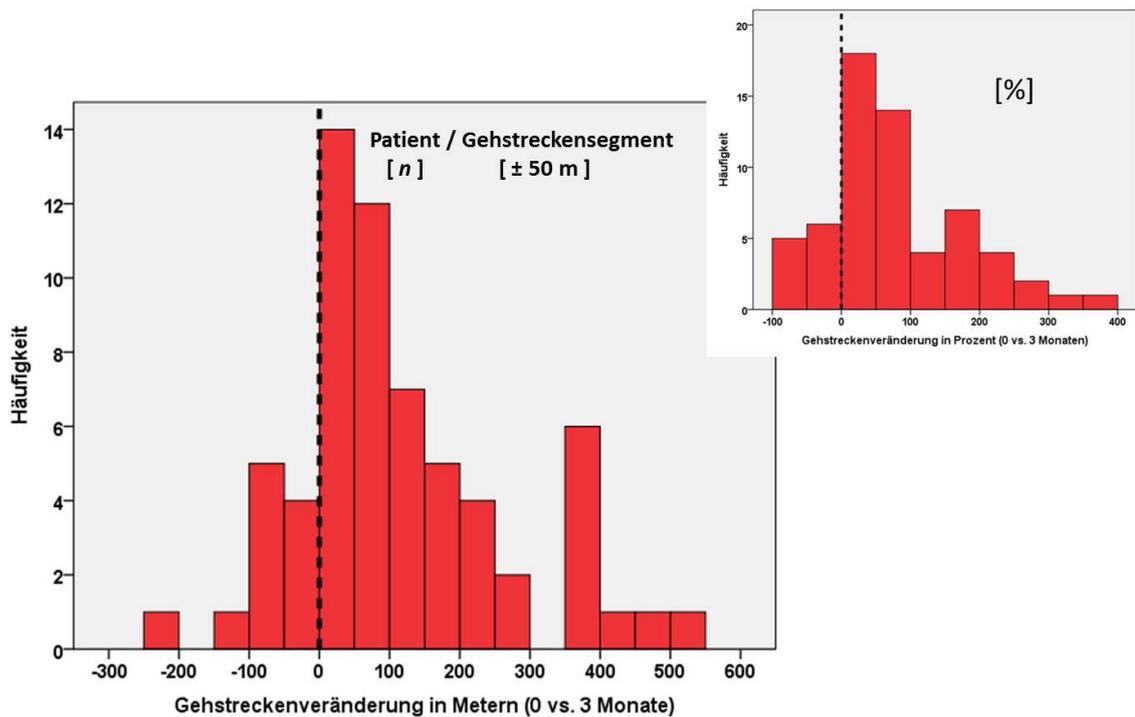


**Abbildung 4:** Gehstreckenveränderung über den gesamten Untersuchungszeitraum

Der Median ist schwarz dargestellt und teilt das obere und untere Quantil. Die rote Linie zeigt das arithmetische Mittel zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten.

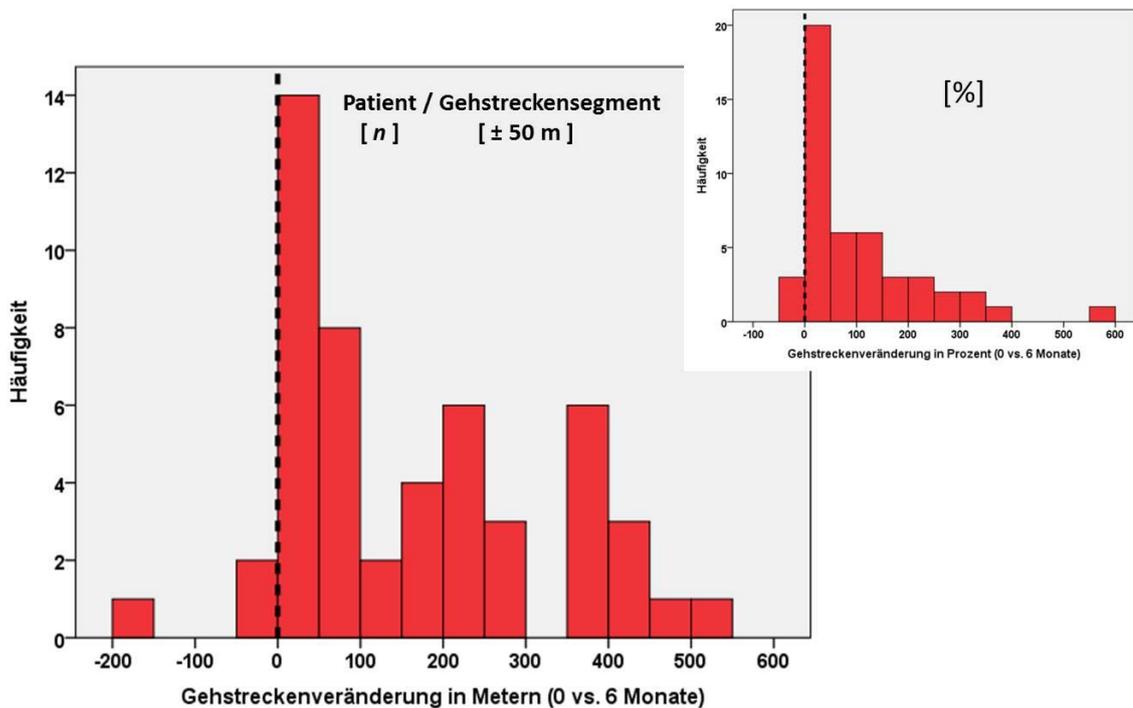
**Absolute und relative Gehstreckenveränderungen:**

Zur Objektivierung der vergleichenden Analysen wurden immer Patientengruppen von den Individuen verwendet, die zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten Daten (u.a. Gehstrecke) durch Vorstellung/Erscheinen in der gefäßchirurgischen Sprechstunde entsprechend der festgelegten Verlaufskontrollintervalle zu erheben erlaubten. Es zeigte sich nach dem ersten Quartal eine hochsignifikante durchschnittliche absolute Gehverbesserung von 107,7 m im Vergleich zum Therapiebeginn, was einer relativen medianen Steigerung um 60 % entspricht ( $P < 0,0001$ ). Die überwiegende Mehrheit der Patienten zeigte eine Gehstreckenzunahme bis 50 m und bis 100 m, bzw. eine prozentuale Steigerung der Gehstrecke von bis 50 % und bis 100 %.



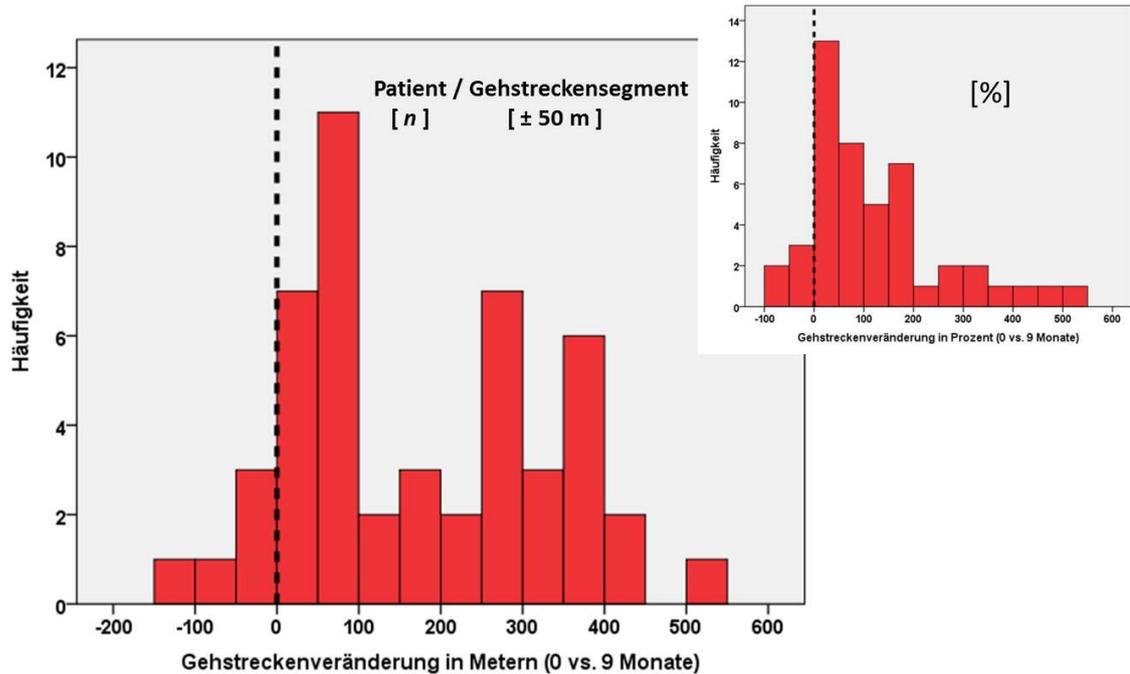
**Abbildung 5:** Patientenzahl pro (n x 50-m)-Gehstrecken-Segmentänderung (großes Diagramm) bzw. die Patientenzahl pro Gehstreckenänderung in Prozent (kleines Diagramm rechts oben) in Gegenüberstellung 3 Monate nach Cilostazol-Initiierung.

Nach 6 Monaten konnte eine durchschnittliche Gehstreckenverbesserung von 157,4 m gegenüber der Gehstreckenleistung des Ausgangswertes (Zeitpunkt 0) verzeichnet werden. Dies entspricht einer relativen Steigerung der medianen Gehstrecke von 75 % gegenüber den Ausgangswerten der gleichen Patienten ( $P < 0,0001$ ). Die überwiegende Mehrheit der Patienten zeigte eine Gehstreckenzunahme bis 50 m bzw. eine prozentuale Steigerung der Gehstrecke bis 50 %.



**Abbildung 6:** Patientenzahl pro (n x 50-m)-Gehstrecken-Segmentänderung (großes Diagramm) bzw. die Patientenzahl pro Gehstreckenänderung in Prozent (kleines Diagramm rechts oben) in Gegenüberstellung 6 Monate nach Cilostazol-Initiierung.

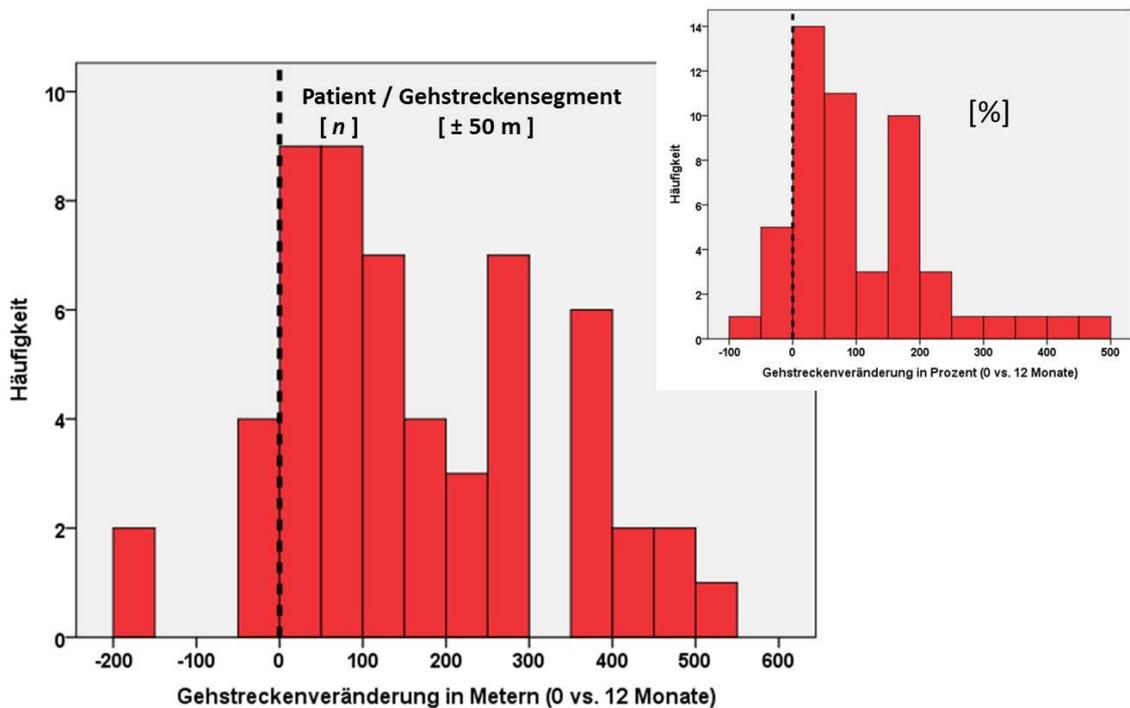
Die nach 9 Monaten erreichte Gehstreckensteigerung betrug 168,1 m, was, relativ gesehen, einer medianen Gehstreckenverbesserung von 83,3 % zum Ausgangswert entspricht ( $P < 0,0001$ ). Die überwiegende Mehrheit der Patienten zeigte eine Gehstreckenzunahme bis 50 m und bis 100 m bzw. eine prozentuale Steigerung der Gehstrecke von bis 50 % und bis 100 %.



**Abbildung 7:** Patientenzahl pro (n x 50-m)-Gehstrecken-Segmentänderung (großes Diagramm) bzw. die Patientenzahl pro Gehstreckenänderung in Prozent (kleines Diagramm rechts oben) in Gegenüberstellung 9 Monate nach Cilostazol-Initiierung.

Nach 12 Monaten betrug die Gehstreckenverbesserung 159,9 m. Es konnte eine Steigerung der relativen Gehstrecke von 82,6 % im Vergleich zu den ermittelten Ausgangswerten verzeichnet werden ( $P < 0,0001$ ).

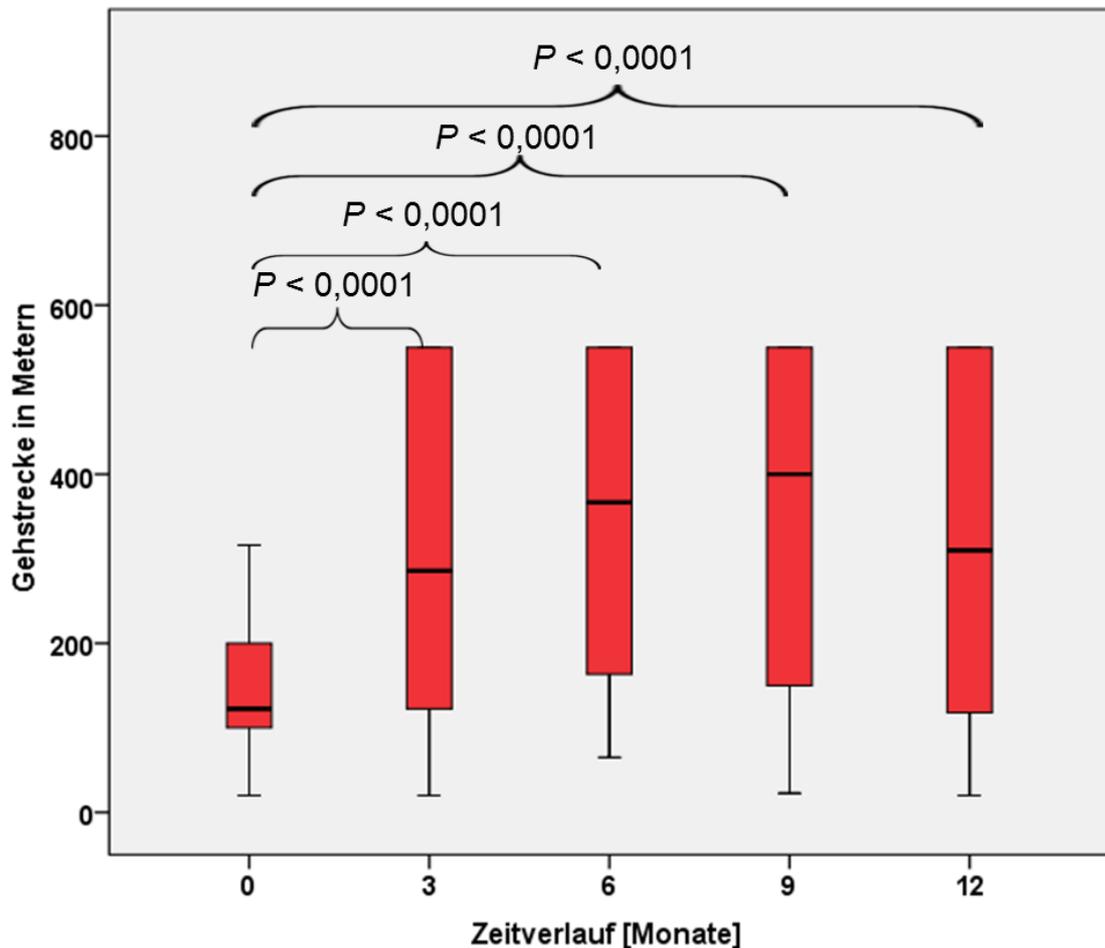
Die überwiegende Mehrheit der Patienten zeigte eine Gehstreckenzunahme von 50 m bis 100 m, bzw. eine prozentuale Steigerung der Gehstrecke von bis 50 % und bis 100 %.



**Abbildung 8:** Patientenzahl pro (n x 50-m)-Gehstrecken-Segmentänderung (großes Diagramm) bzw. die Patientenzahl pro Gehstreckenänderung in Prozent (kleines Diagramm rechts oben) in Gegenüberstellung 12 Monate nach Cilostazol-Initiierung.

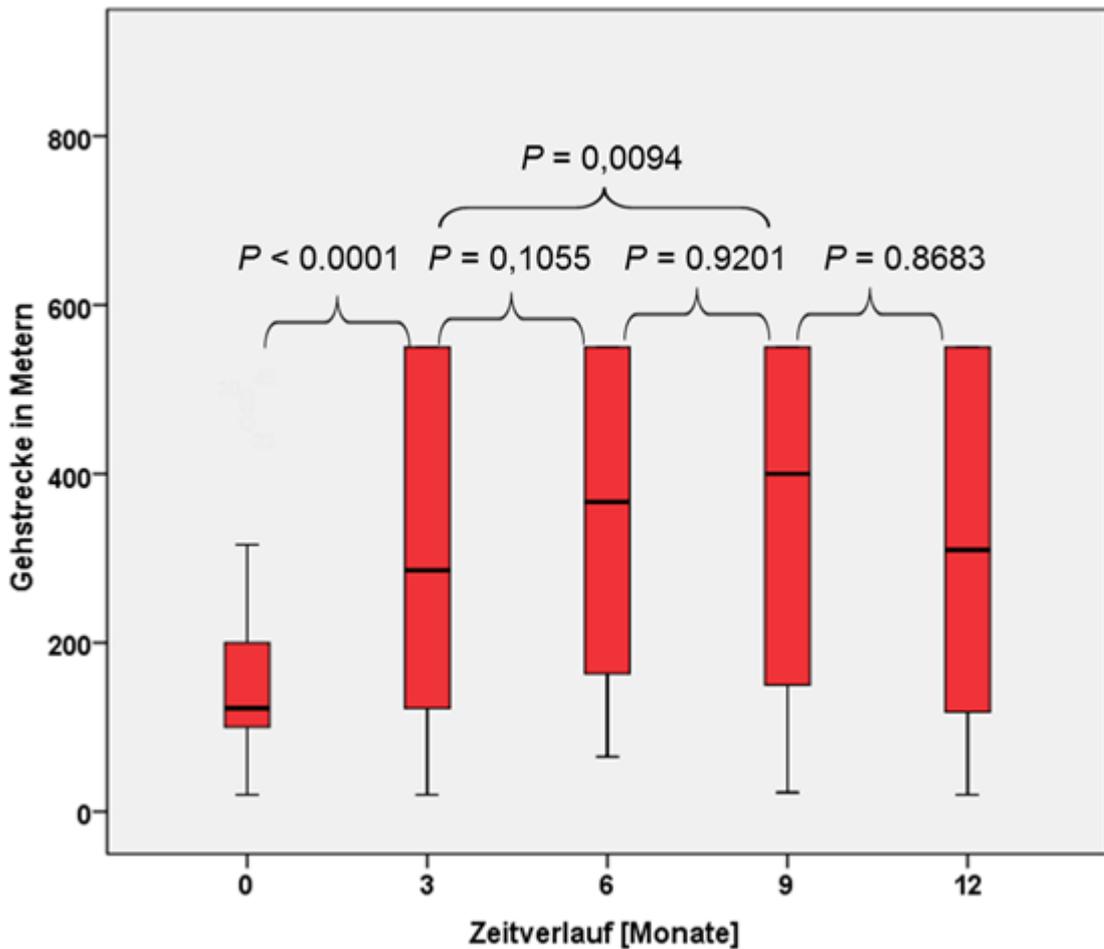
**Signifikanz der Gehstreckenveränderung:**

Die Gehstreckenveränderungen wurden mit Tukey-adjustierten Post-hoc-Analysen für multiple Tests ausgewertet. Es konnte eine hochsignifikante Verlängerung der Gehstrecke jedes Nachuntersuchungszeitpunktes zum Ausgangswert (jeweils  $P < 0,0001$ ) festgestellt werden (**Abb. 9**).



**Abbildung 9:** Gehstreckenverlauf über den gesamten Untersuchungszeitraum mit Angabe der Signifikanz des Gehstreckenzuwachses zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Vergleich zum Ausgangswert (geschwungene Klammer).

Darüber hinaus steigerte sich die Gehstrecke vom 3. zum 6. Monat tendenziell ( $P = 0,1055$ ) und vom 3. zum 9. Monat signifikant ( $P = 0,0094$ ). Im Vergleich der Monate 3 und 12, 6 und 9, 6 und 12 sowie 9 und 12 konnte keine signifikante Veränderung der Gehstrecke nachgewiesen werden.



**Abbildung 10:** Gehstreckenverlauf über den gesamten Untersuchungszeitraum mit Angabe der Signifikanz des Gehstreckenzuwachses in den eingeklammerten Untersuchungszeiträumen.

### 3.2.2 Einfluss auf die Lebensqualität

Die erhobenen Daten zur subjektiven, semiquantitativ ermittelten Lebensqualität (»schlechter-gleich-besser«) wurden mit einem gemischten Modell für alle Veränderungsdaten ohne Ausgangswert analysiert. Hierzu wurden *Type III-Tests of Fixed Effects* und der LMS-Algorithmus (*Least-Mean-Squares-Algorithmus*) verwendet. Es zeigte sich keine signifikante Änderung der semiquantitativ eingeschätzten Lebensqualität über die Zeit ( $P = 0,5765$ ). Allerdings konnte eine mehrheitliche Verbesserung des subjektiven Empfindens zu jedem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

**Tabelle 6:** Vergleich der Lebensqualität über den gesamten Behandlungszeitraum

| Zeitdauer der PLETAL-Medikation | Gleich / Schlechter [n] | Besser [n] | Besser [%] |
|---------------------------------|-------------------------|------------|------------|
| 3 Monate                        | 17                      | 71         | 80,7       |
| 6 Monate                        | 12                      | 57         | 82,6       |
| 9 Monate                        | 16                      | 43         | 72,9       |
| 12 Monate                       | 13                      | 45         | 80,9       |

### 3.2.3 Einfluss der Nebenerkrankungen auf die Gehstrecke

Zur Beurteilung des Einflusses der Nebenerkrankungen wurden sämtliche verfügbaren Patientendaten zu Therapiebeginn mit den Daten des 6-Monats-Untersuchungszeitpunktes analysiert. Hierzu wurde neben dem arithmetischen Mittel und den Perzentilen (Minimum, Maximum, 25, 50 und 75) der Gehstreckenveränderung auch der *Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson* herangezogen. Es konnte keine signifikante Korrelation für einen Einfluss der Nebenerkrankungen auf die Gehstreckenveränderung nachgewiesen werden.

|                    |                           | Veränderung der Gehstrecke nach 3 Monaten [m] |        | Veränderung der Gehstrecke nach 6 Monaten [m] |        | Veränderung der Gehstrecke nach 9 Monaten [m] |        | Veränderung der Gehstrecke nach 12 Monaten [m] |        | Gehstreckenveränderung in Metern [3 vs 6 Monate] |        | Gehstreckenveränderung in Metern [3 vs 9 Monate] |  | Gehstreckenveränderung in Metern [3 vs 12 Monate] |  | Gehstreckenveränderung in Metern [6 vs 12 Monate] |  |
|--------------------|---------------------------|---|--------|---|--------|---|--------|--|--------|--|--------|--|--|---|--|---|--|
| Hypertonus         | Korrelation nach Pears on | -0,165  | -0,173 | -0,233  | -0,161 | -0,044  | 0,001  | 0,121  | -0,145 | -0,093   | -0,001 |  |  |   |  |   |  |
|                    | Signifikanz(2-seitig)     | 0,194   | 0,223  | 0,107   | 0,235  | 0,747   | 0,994  | 0,402  | 0,309  | 0,501  | 0,994  |  |  |   |  |   |  |
| Herzhythmusstörung | n                         | 64  | 51     | 49  | 56     | 55  | 45     | 50   | 51     | 55   | 53     |  |  |   |  |   |  |
|                    | Korrelation nach Pears on | -0,184  | -0,185 | -0,087  | -0,124 | -0,087  | 0,079  | -0,001   | -0,024 | -0,209   | -0,111 |  |  |   |  |   |  |
| Lipidämie          | Signifikanz(2-seitig)     | 0,146   | 0,193  | 0,553   | 0,364  | 0,528   | 0,605  | 0,993  | 0,867  | 0,126  | 0,427  |  |  |   |  |   |  |
|                    | n                         | 64  | 51     | 49  | 56     | 55  | 45     | 50   | 51     | 55   | 53     |  |  |   |  |   |  |
| Raucher            | Korrelation nach Pears on | -0,265  | -0,131 | -0,181  | -0,218 | 0,034   | 0,151  | -0,178   | 0,069  | -0,070   | -0,178 |  |  |   |  |   |  |
|                    | Signifikanz(2-seitig)     | 0,034   | 0,360  | 0,213   | 0,106  | 0,804   | 0,321  | 0,217  | 0,632  | 0,612  | 0,203  |  |  |   |  |   |  |
| Alkoholabusus      | n                         | 64  | 51     | 49  | 56     | 55  | 45     | 50   | 51     | 55   | 53     |  |  |   |  |   |  |
|                    | Korrelation nach Pears on | 0,103   | 0,024  | -0,022  | 0,090  | -0,136  | -0,185 | 0,326  | -0,295 | 0,027  | 0,091  |  |  |   |  |   |  |
| Anti-koeagulation  | Signifikanz(2-seitig)     | 0,418   | 0,871  | 0,878   | 0,513  | 0,322   | 0,224  | 0,021  | 0,035  | 0,845  | 0,521  |  |  |   |  |   |  |
|                    | n                         | 64  | 50     | 49  | 55     | 55  | 45     | 50   | 51     | 55   | 52     |  |  |   |  |   |  |
| Herzhythmusstörung | Korrelation nach Pears on | 0,068   | 0,077  | 0,219   | 0,086  | 0,076   | -0,126 | 0,240  | 0,064  | 0,160  | 0,086  |  |  |   |  |   |  |
|                    | Signifikanz(2-seitig)     | 0,593   | 0,593  | 0,131   | 0,529  | 0,581   | 0,411  | 0,094  | 0,656  | 0,245  | 0,543  |  |  |   |  |   |  |
| Lipidämie          | n                         | 64  | 51     | 49  | 56     | 55  | 45     | 50   | 51     | 55   | 53     |  |  |   |  |   |  |
|                    | Korrelation nach Pears on | 0,011   | -0,086 | -0,209  | -0,161 | -0,177  | -0,004 | 0,165  | -0,225 | -0,276   | 0,020  |  |  |   |  |   |  |
| Herzhythmusstörung | Signifikanz(2-seitig)     | 0,932   | 0,547  | 0,150   | 0,235  | 0,196   | 0,978  | 0,254  | 0,112  | 0,042  | 0,884  |  |  |   |  |   |  |
|                    | n                         | 64  | 51     | 49  | 56     | 55  | 45     | 50   | 51     | 55   | 53     |  |  |   |  |   |  |

**Tabelle 7:** Einflussniveau der Komorbiditäten auf den Cilostazol-induzierten Gehstreckenzuwachs

### **3.2.4 Auswirkungen der Cilostazoltherapie auf den ABI**

Der Einfluss der Cilostazoltherapie auf den *Ankle-Brachial-Index* wurde mit einem gemischten Modell für alle verfügbaren Daten zu allen Untersuchungszeitpunkten analysiert. Es kamen die *Type-III-Test-of-Fixed-Effects* und der LMS-Algorithmus (*Least-Mean-Squares-Algorithmus*) zur Anwendung. Der ABI stieg über die Zeit gesehen nur tendenziell an und war mit erheblichen Schwankungen verbunden. Daneben konnte keine signifikante Steigerung nachgewiesen werden (nicht gezeigt).

## 4. Diskussion

### 4.1 Vergleich der Ergebnisse mit der Studienlage

#### 4.1.1 Gehstrecke

Cilostazol wurde auf Grundlage von 8 randomisierten Studien, 2 Metaanalysen und einer groß angelegten Sicherheitsstudie 2007 in Deutschland zur Behandlung der peripheren Verschlusskrankheit zugelassen [5, 14, 15, 23, 47, 55, 56, 57, 66, 69].

In diesen Studien konnte eine signifikante Gehstreckenverbesserung durch die Therapie mit Cilostazol nachgewiesen werden. Die Untersuchungen beobachteten einen Zeitraum von 12 bis 24 Wochen nach Einleiten der Cilostazoltherapie.

Sowohl in der Metaanalyse von Thompson *et al.* als auch in der aktuellen Publikation der Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group wurde eine Verbesserung der maximalen Gehstrecke von 50 bis 67 % festgestellt [4, 69]. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte sich eine hochsignifikante maximale Gehstreckenverbesserung [ $P < 0,0001$ ] [56]. In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse bestätigt und wiesen ebenfalls eine hochsignifikante Gehstreckenverbesserung zu jedem Untersuchungszeitpunkt im Vergleich zum Ausgangswert nach ( $P < 0,0001$ ). Die Gehstrecke verbesserte sich im Mittel um 60 % nach 12 Wochen und 75 % nach 24 Wochen. Zusätzlich konnte eine Verbesserung der maximalen Gehstrecke über den Zeitraum von 24 Wochen hinaus bis zu einem Jahr nachgewiesen werden, wobei sich der Effekt insgesamt abschwächte. Für die Patienten bedeutete das im Durchschnitt eine Verbesserung der absoluten Gehstrecke nach 3 Monaten um 293,80 m und nach 9 Monaten um 347,5 m. Diese Ergebnisse wurden erst vor kurzem publiziert [72]. In der vorliegenden Studie wurde nicht untersucht, ob es nach Absetzen von Cilostazol zu einem bleibenden Erhalt der Gehstreckenverbesserung oder zu einem Verlust der gewonnenen Geleistung kommt. Hier ist die Datenlage sehr dünn. Lediglich Dawson *et al.* konnten an einer kleinen Patientengruppe von  $n = 16$  einen Rückgang der Gehstreckenleistung nach Absetzen der Cilostazoltherapie feststellen [13].

### 4.1.2 Lebensqualität

Um den zeitlichen Aufwand der klinischen Untersuchung im Rahmen der alltäglichen Sprechstunde realisieren zu können, wurde die Erhebung der Lebensqualität bewusst subjektiv-semiquantitativ (»besser-gleich-schlechter«) vorgenommen. Auf einen ausführlicheren Fragebogen wie dem »*Walking Impairment Questionnaire*« oder dem SF-36 wurde aus Gründen der Machbarkeit im ambulant-gefäßchirurgischen Alltag verzichtet [49, 68]. Damit ist der Status der Lebensqualität vor Therapiebeginn lediglich reflexiv charakterisiert. Allerdings lässt sich feststellen, dass eine durchschnittliche prozentuale Besserung der Lebensqualität zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten tendenziell von 72,9 % bis 82,6 % zu erfassen war. Somit zeigt sich, dass zu jedem Zeitpunkt eine subjektive Verbesserung der Lebensqualität mehrheitlich gegeben war. Dies deckt sich mit der aktuellen Literatur, in der ein möglicher Hinweis für die Verbesserung der quality of life in der Cilostazol behandelten Gruppe attestiert wird [4]

### 4.1.3 Nebenerkrankungen, insbesondere Nikotinabusus und Diabetes mellitus

Es gibt durchaus Hinweise, die schlussfolgern lassen, dass die Wirkung von Cilostazol bei Nikotinabusus vermindert ist [16, 46]. Dies könnte durch die Induktion des abbauenden CYP1A2-Systems begründet sein, was sich nachweislich in einer verminderten Serumkonzentration von 18 % bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern widerspiegelt [70]. Allerdings konnten Kim *et al.* auch eine Verbesserung der endothelialen Funktion von Rauchern durch die Cilostazolbehandlung nachweisen [41]. In den Subgruppenanalysen dieser Arbeit wie auch in einer weiteren Studie konnte kein Unterschied in der Veränderung der Gehstreckenleistung von Rauchern und Nichtrauchern festgestellt werden [53]. Außerdem sollte auch der Diabetes mellitus näher betrachtet werden, da der Claudicatio-schmerz bei bestehender diabetischer Polyneuropathie verschleiert werden kann. So stellt sich die Frage, ob es einen Unterschied auf die Gehstreckenverbesserung durch Cilostazol im Vergleich zur Placebogruppe gibt. Weder in der Metaanalyse von Thompson *et al.* noch in der von Pande *et al.* zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Subgruppenanalyse zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern [53]. In der vor-

liegenden Arbeit war ebenfalls kein Unterschied der angestrebten gehstreckenverbessernden Wirkung von Cilostazol bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern festzustellen. Zusätzliche Subgruppenanalysen, um einen Unterschied der Cilostazolwirkung auf weitere Risikofaktoren (Geschlecht, Alter, Hypertonus, Hyperlipidämie, Alkoholabusus oder Gewicht) herauszuarbeiten, blieben sowohl in unseren als auch in anderen Studien ohne ermittelten signifikanten Unterschied [53, 69]

#### **4.1.4 ABI als relevanter Therapieeffektparameter**

Da der ABI für die Diagnostik zur Einteilung des Schweregrades der pAVK dient, wurde hier auch der Einfluss von Cilostazol auf diesen Wert untersucht. Allerdings zeigte sich, dass der ABI zwar tendenziell, aber nicht signifikant ansteigt. Bei erheblichen Schwankungsbreiten ist der Ankle-Brachial-Index als Kontrollparameter somit nicht geeignet.

#### **4.1.5 Nebenwirkungsprofil**

Bis zu einem Drittel der Patienten klagten meist innerhalb der ersten 14 Behandlungstage über Diarrhoe, Kopfschmerz und Palpitationen. Diese eher harmlosen Symptome der Cilostazoltherapie verschwinden rasch und führen lediglich in 3,7% der Fälle zum Therapieabbruch [54]. Die Ursache der Nebenwirkungen ist in erster Linie auf den vasodilatatorischen Effekt zurückzuführen [8]. In der präsentierten Studie waren ähnliche Ergebnisse zu beobachten. Es traten in 19 Fällen Nebenwirkungen auf (entsprechend 20,4%).

#### **4.1.6 Dosisreduktion/Therapieabbruch**

In 6 Fällen konnte durch eine Dosisreduktion auf 2 x 50 mg/d ein Therapieabbruch verhindert werden. In 12 Fällen (entsprechend 12,9%) kam es zum Therapieabbruch, wobei bei 6 Patienten eine Dosisreduktion durch den ambulant betreuenden Arzt gar nicht erst in Betracht gezogen wurde.

#### **4.1.7 Sicherheit**

Schon in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts gab es aufgrund von vermehrt beobachteten Todessfällen bei dem verwandten Phosphodiesterasehemmer Milrinon auch Bedenken und Skepsis gegenüber Cilostazol. Es konnte

in der bereits erwähnten *CASTLE*-Studie eine erhöhte Sterblichkeit gegenüber einer Placebogruppe ausgeschlossen werden [32]. Dies lässt sich auch sehr gut erklären.

Cone *et al.* konnten in einer tierexperimentellen Studie an Kaninchenherzen einen Unterschied in der Wirkweise von Milrinon und Cilostazol belegen. Cilostazol bewirkt über extrazelluläre Konzentrationssteigerung von Adenosin ausschließlich in den Kardiozyten eine A<sub>1</sub>-Rezeptor-vermittelte Hemmung der intrazellulären cAMP-Produktion. Dadurch kommt es durch die Inhibition des cAMP-Abbaus nur zu einer moderaten Steigerung der intrazellulären cAMP-Konzentration. Somit wirkt Cilostazol am Herzen weit weniger inotrop und chronotrop als das verwandte Milrinon, welches unspezifisch sowohl die interzellulären cAMP-Produktion fördert, als auch den Abbau hemmt [10].

Die Ergebnisse der *CASTLE*-Studie konnten in der hier vorgestellten, eher überschaubaren Patientenzahl bestätigt werden. Im Verlauf der 12 Monate war daneben kein Todesfall oder ein sicherheitsrelevantes Ereignis zu eruieren. Allerdings wurde 2011 durch die europäische Arzneimittelagentur EMA aufgrund von vermehrten Ereignissen in Spanien im Zusammenhang mit der Cilostazoltherapie eine Untersuchung eingeleitet. Die spanische Arzneimittelkommission stellte den Antrag auf EMA-Überprüfung gemäß §31 aufgrund von auffällig gehäuften Meldungen zu schweren kardiovaskulären und hämorrhagischen Problemen innerhalb der ersten 18 Monate nach Einführung in Spanien [24].

Das *Committee for Human Medicinal Products (CHMP)* hat als Folge dieser Überprüfung eine eingeschränkte Patientenpopulation mit positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgemacht und schränkte die Anwendungsempfehlung der Cilostazoltherapie ein [24]. So soll Cilostazol nicht mehr bei Patienten mit zwei oder mehr Thrombozytenaggregations- oder Gerinnungshemmern oder bei Patienten mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris angewendet werden. Die Kontraindikation gilt auch für Patienten mit starker Tachyarrhythmie in der Vorgeschichte.

Die genannten Aspekte führten zur Ausgabe des „Rote-Hand“-Briefes durch *Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.* [3].

Letztlich sollten größer angelegte Untersuchungen zur Klärung dieser Ereignisse durchgeführt werden.

## 4.2 Cilostazolwirkung am gefäßchirurgischen versus angiologischen Patientenkollektiv

Der gefäßchirurgische Patient unterscheidet sich gegenüber dem primär angiologischen Patienten hinsichtlich der Erkrankungsdauer und möglicher invasiver Vortherapien in der Anamnese. So ist das Behandlungsziel oft die Festigung bzw. das Wiedererreichen des Stadiums IIb nach interventionellen bzw. gefäßchirurgischen Maßnahmen. Damit sollen, perspektivisch gesehen, Folgeeingriffe und letztlich Amputationen vermieden werden.

Wir konnten aufzeigen, dass Cilostazol gleichermaßen signifikant sowohl die maximale Gehstrecke als auch das subjektive Lebensgefühl beim gefäßchirurgischen Patienten (in Gegenüberstellung zum angiologischen Patienten) verbessert.

Somit ist festzustellen, dass grundsätzlich beide Gruppen ähnlichen favorisierbaren Nutzen aus einer initiierten Cilostazoltherapie ziehen.

## 4.3 Zeitabhängiger Therapieeffekt

Bisherige Studien beschränkten ihren Untersuchungszeitraum auf 12-24 Wochen nach Initiierung der Cilostazoltherapie. Unser Beobachtungszeitraum erstreckte sich auf 12 Monate nach Behandlungsbeginn und es war nachzuweisen, dass Cilostazol auch über 6 Monate hinaus eine signifikante Gehstreckenverbesserung im Vergleich zum Ausgangsbefund bewirkt, wobei eine Abschwächung der Wirkung über die Zeit festzustellen ist.

## 4.4 Cilostazol im klinischen Alltag

Es soll hier noch einmal explizit hervorgehoben werden, dass eine klinisch-begleitende Effektbeobachtung angestrebt wurde, um die Anwendung von Cilostazol im klinisch-gefäßchirurgischen Alltag zu untersuchen. Hinsichtlich der Gehstrecke und Lebensqualitätsverbesserung ist das Medikament wirksam und effektiv. Die zu Therapiebeginn nicht vernachlässigbaren Nebenwirkungen wie Kopfschmerz, Diarrhoe oder andere Stuhlveränderungen (ca. 1/5 der Patienten) sind auf die Vasodilatation zurückzuführen. Diese Symptome verschwinden meist innerhalb der ersten Behandlungstage und können durch temporäre oder auch permanente Dosisreduktion auf 2 x 50 mg Cilostazol erforderlichenfalls abgeschwächt werden. Nach Pratt *et* Camerota kam es lediglich in 3,7% der

Fälle zum Therapieabbruch [54]. Ernste Blutbildveränderungen wie Leukopenie oder Agranulozytose wurden in sehr seltenen Fällen beschrieben und führten meist nach Absetzen von Cilostazol zur raschen Normalisierung des Blutbildes. Allerdings wurden aber auch vereinzelt Todesfälle bei Auftreten einer Panzytopenie beobachtet.

Cilostazol wird als Tablette mit 2 x 100 mg oder 2 x 50 mg p.o. verabreicht. Zu beachten sind Medikamenteninteraktionen mit Ketokonazol, Makrolidantibiotika, Calciumantagonisten und CSE-Hemmern, da diese durch Inhibition der abbauenden Enzymwege zu einer gesteigerten Plasmakonzentration von Cilostazol führten. So soll Simvastatin bei gleichzeitiger Einnahme von Cilostazol dosishalbiert werden.

Eine Co-Medikation mit Protonenpumpenhemmern sollte ganz vermieden werden [70].

Da Cilostazol auch als ein Thrombozytenaggregationshemmer einzustufen ist, soll es nach aktueller Empfehlung der EMA nicht mit 2 oder mehr Thrombozytenaggregations- oder Gerinnungshemmern kombiniert werden [24]. Diese Empfehlung beruht auf einer Untersuchung, die aufgrund vermehrter Beobachtung von kardiovaskulären und hämorrhagischen Ereignissen in Spanien eingeleitet wurde. Dabei hatte eine große Sicherheitsstudie keinen Hinweis für eine erhöhte Sterblichkeit oder irgendeinen Hinweis für vermehrte Blutungsneigung feststellen können [32].

Auch Squires *et al.* bewerteten Cilostazol als ein effektives Therapeutikum mit minimalen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen [63].

#### **4.5 Cilostazol im Vergleich zu anderen Rheologika**

Lediglich für Cilostazol und Naftidrofuryl gibt es eine evidenzbasierte Empfehlung zur Behandlung der pAVK in Stadium IIb nach Fontaine. In einer Metaanalyse von systematischen und randomisierten Veröffentlichungen stellten Stevens *et al.* heraus, dass Cilostazol und Naftidrofuryl beide effektive Behandlungen bei Claudicatio intermittens darstellen und Naftidrofuryl möglicherweise etwas effektiver bei weniger ernsten Nebenwirkungen ist [65]. Weitere Substanzen wie Buflomedil, L-Arginin, Pentoxifyllin oder Ginkgo biloba konnten bisher keinen Nachweis eines klinischen Nutzens erbringen. So wurde in der *Cochrane*-Datenanalyse von de Backer *et al.* nur ein unwesentlicher

Nutzen von Buflomedil in Bezug auf Fragen der Sicherheit und der engen therapeutischen Grenzen bescheinigt [17].

Pentoxifyllin konnte im Vergleich nicht überzeugen und schnitt in der Studie von Dawson *et al.* nur unwesentlich besser als ein Placebo ab [14].

In den derzeit gültigen S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pAVK von 2009 heißt es: »Cilostazol ist aufgrund der vorliegenden Daten erstmalig seit längerer Zeit eine wirksame Bereicherung der medikamentösen Behandlungsoptionen bei der Claudicatio intermittens« [18].

#### 4.6 Bedeutung von Cilostazol in der Behandlung von gefäßchirurgischen Patienten

Aufgrund einiger interessanter Eigenschaften erweitert Cilostazol die medikamentösen Therapieoptionen bei der pAVK im Stadium IIb und es kann noch adäquater und befundassoziierter therapiert werden. So hilft Cilostazol nicht nur dem primär angiologischen Patienten, die Beschwerden zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern, sondern kann insbesondere auch beim gefäßchirurgischen Patienten mit der initialen medikamentösen Behandlung oder im Anschluss nach vorangegangener invasiver Therapie den progredienten Krankheitsverlauf durchbrechen. Selbstverständlich ist die Medikation durch angezeigte Maßnahmen der Lebensstiländerung bzw. des kompetent geführten Gehtrainings immer wieder neu aufzuwerfen und zu begleiten. Eine (Re-)Intervention soll letztlich mit dem Ziel der Verlängerung des amputationsfreien Überlebens möglichst lange hinausgezögert werden.

Cilostazol besitzt mehrere Potenzen auf zellulärer Ebene. Es konnte neben der proliferationshemmenden Wirkung auf die glatte Muskulatur auch die Hemmung von Mac-1 auf den neutrophilen Granulozyten nachgewiesen werden, welches als Schlüsselprotein für die Entstehung von Restenosen von koronaren Stents identifiziert wurde [37].

So konnten Douglas *et al.* in einer Studie mit 705 Patienten nachweisen, dass Cilostazol die Restenoserate nach Implantation von „bare-metal“-Stents signifikant gegenüber der Placebogruppe senkte [22].

Gleiches stellten Chen *et al.* in einer Metaanalyse von 2013 auch nach Implantation von koronaren drug-eluting Stents fest. Darüber hinaus senkte Cilostazol das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen [9].

Die vermehrte Offenheitsrate an koronaren Stents unter Cilostazoltherapie lässt sich auf die endovaskuläre Therapie der unteren Extremität übertragen [35, 36, 38, 43, 67]. Denn gerade die Gefäße im Bereich größerer Muskelabschnitte wie der A. femoralis superficialis neigen nach invasiven Eingriffen durch Entzündungsreaktionen häufig zu Restenosen.

Aber auch die Triple-Therapie mit ASS, Clopidogrel und Cilostazol zeigte gegenüber der Dualtherapie mit ASS und Clopidogrel ohne Cilostazol eine Reduzierung der Restenosierungsrate von kardialen und peripheren Stents. Eine vermehrte Blutungsgefahr war in dieser Studie von Lee im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht festzustellen [43].

Soga *et al.* konnten an 618 Patienten nach endovaskulärer Therapie einer CLI sowohl eine erhöhte Offenheitsrate der implantierten Stents nach 5 Jahren eruieren, als auch eine höhere Rate an Extremitätenerhalt durch die Einnahme von Cilostazol im Vergleich zum Placebo [62]. Interessanterweise war in dieser Studie die chirurgische Konversion im 5-Jahres-Beobachtungs-Zeitraum signifikant niedriger unter Cilostazol gegenüber der Placebogruppe.

Grundsätzlich ist die Datenlage derzeit noch zu schwach, um eine generelle Therapieempfehlung auszusprechen, allerdings könnten vor diesem Hintergrund die höheren Therapiekosten von Cilostazol mit den deutlichen Einsparungen durch erneute Krankenhausaufenthalte mit (re-)interventionellen oder gefäßchirurgischen Maßnahmen relativiert werden, insbesondere da die chirurgische Therapie bis zu 30% teurer als die endovaskuläre Therapie ist.

Aber Cilostazol hemmt nicht nur die Restenoserraten nach Implantation von kardialen oder femoralen Gefäßstents, sondern ist in der Lage, auch zerebrovaskuläre Ereignisse suffizient zu reduzieren. So konnten Kamal *et al.* nachweisen, dass Cilostazol die zerebrovaskulären Ereignisse effektiver als ASS verminderte und darüber hinaus auch zu weniger Blutungskomplikationen führte [39].

#### 4.7 Limitationen

Bei der Durchführung der Studie fielen folgende Limitationen auf:

Insgesamt erfüllten 147 Patienten die Studienkriterien. Allerdings kamen nur 93 Patienten zur Auswertung. In den meisten Fällen war aufgrund von degenerativen Gelenkerkrankungen des Bewegungsapparates eine Laufbandmessung

nicht möglich. Aber auch eine mangelnde Compliance seitens der Patienten führte in einigen Fällen zur Reduzierung der Studienteilnehmer. Dieser Umstand ist insofern nicht überraschend, da schon de la Haye *et al.* feststellten, dass aufgrund orthopädischer und kardiovaskulärer Komorbiditäten bis zu einem Drittel der Patienten nicht in der Lage ist, eine systematische Gehstreckenbelastung durchzuführen [19].

Zusätzliche Limitationen der vorgelegten Studie bestanden in individuellen, ärztlich unabgesprochenen Therapieabbrüchen einzelner Patienten.

Weitere Beschränkungen bestanden in inkompletten Erfassungsgraden durch praxisnahe klinische Alltagsbeobachtung, ausschließlich subjektive Patientenangabe der Nebenwirkung oder zwar sehr alltagstaugliche, aber lediglich semiquantitative Erfassung der Lebensqualität.

## 5. Zusammenfassung

Die pAVK gehört neben der KHK und der zerebralen Ischämie zu den Hauptmanifestationslokalisationen der Arteriosklerose, welche die Haupttodesursache in den Industrienationen darstellt. In dem evidenzbasierten stadienadaptierten Therapieregime ist Cilostazol seit 2007 zur Behandlung der pAVK im Stadium IIb in Deutschland zugelassen. Es hemmt reversibel die PDE Typ 3A und setzt an Thrombozyten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Myozyten an. Neben einem vasodilatatorischen Effekt wirkt es antiinflammatorisch, antiproliferativ und somit auch antiatherothrombotisch.

Diese prospektive Studie untersuchte die anwendungsbegleitende Effektbeobachtung von Cilostazol an einem rein gefäßchirurgischen Patientenklientel mit einer pAVK im Stadium IIb. Es wurden alle konsekutiven Patienten mit einer pAVK Stadium IIb, die sich in der gefäßchirurgischen Ambulanz vorstellten und die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen. Diese wurden nach Initiierung der Therapie mit Cilostazol 2 x tgl. mit einer Dosierung von 100 mg über einen Zeitraum von 1 Jahr beobachtet. Hierzu wurden die Patienten in Abständen von 12 Wochen zu Verlaufsuntersuchungen wieder einbestellt. Ziel der Studie war zum einen die Untersuchung der Gehstreckenverlängerung als auch die der Veränderung der Lebensqualität über den etablierten Therapiezeitraum von 3-6 Monaten und darüber hinaus. Zusätzlich sollte der Einfluss der Begleiterkrankungen auf die Therapie und das Nebenwirkungsprofil an einem selektiv gefäßchirurgischen Patientenklientel beurteilt werden.

Von Juni 2009 bis Juni 2012 wurden 93 auswertbare Patienten mit einer pAVK Stadium IIb nach Fontaine in der gefäßchirurgischen Ambulanz der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Magdeburg A.ö.R. erfasst. Das Verhältnis Männer zu Frauen war 70 zu 23 (75,3% zu 24,7%). Das durchschnittliche Alter betrug 65+/-9,2 Jahre. Die erfassten Nebenerkrankungen waren mit absteigender Häufigkeit zu 84,9% arterielle Hypertonie, 69,9% Hyperlipidämie, 50,5% Adipositas, 43% Nikotinabusus und Diabetes mellitus mit 32,3%. Cilostazol wurde im Durchschnitt 276 Tage verabreicht. Die Spanne der Therapiedauer betrug bei einem Minimum von 90 bis zu einem Maximum von 366 Tagen 276 Tage. Im untersuchten Patientenkollektiv traten in 19 Fällen (20,4%) Nebenwirkungen auf. Hier

dominierten mit je 3 Fällen Kopfschmerz, Diarrhoe und Herz-Kreislauf-Beschwerden. In einem Fall wurden Angstzustände beschrieben. In 2 Fällen traten kombinierte Beschwerden auf und in 7 Fällen konnten die Nebenwirkungen von den Probanden nicht näher differenziert werden. Über die gesamte Zeit gesehen, änderte sich die Gehstrecke hochsignifikant. Dabei weist jeder der Nachuntersuchungszeitpunkte eine hochsignifikante Gehstreckenverlängerung im Vergleich zum Ausgangswert auf (jeweils  $P < 0,0001$ ). 3 Monate nach Initiierung der Cilostazoltherapie verbesserte sich die absolute Gehstrecke im Vergleich zum Zeitpunkt 0 um 108 m. Des Weiteren wurde nach 6 Monaten eine Gehstreckenverbesserung um 157 m, nach 9 Monaten um 168 m ermittelt. Nach 12 Monaten war die Gehstreckenverbesserung mit 160 m zwar rückläufig, verglichen zu den Monaten 6 und 9, aber immer noch hochsignifikant besser als der Ausgangswert. Zudem unterschieden sich der 3. und 6. Monat tendenziell ( $P = 0,1055$ ), der 3. und 9. Monat jedoch signifikant ( $P = 0,0094$ ). Zwischen den weiteren Zeitpunkten (3/12, 6/9, 6/12 und 9/12) waren dann keine signifikanten Änderungen mehr nachweisbar. Während die subjektive Verbesserung der Lebensqualität nach 3 Monaten in 80,7 % der Fälle als »besser« angegeben wurde, betrug die Rate nach 6 Monaten 82,6 %, nach 9 Monaten 72,9 % und nach 12 Monaten 80,9 %. Zwar änderte sich das subjektive Empfinden nicht signifikant über die Zeit ( $P = 0,5765$ ), aber die Option, eine Verbesserung zu spüren, war zu jedem Zeitpunkt signifikant gegeben. Es ließ sich eine tendenzielle Besserung des ABI in Abhängigkeit von der initiierten Cilostazolmedikation feststellen, die aber keineswegs signifikant und mit erheblichen Schwankungen war. Somit eignet sich der ABI nicht als Kontrollparameter. In weiteren Untersuchungen auf beeinflussende Faktoren konnten keine signifikanten Einflüsse nachgewiesen werden. Cilostazol zeigt am selektiven gefäßchirurgischen Patientenkollektiv eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke und der subjektiven Verbesserung der Lebensqualität schon ab dem 3. Monat. Die Gehstrecke steigerte sich auch im Verlauf bis zu einem Jahr, wobei sich der Effekt im letzten Quartal insgesamt abschwächte. Die Ergebnisse sind analog zu gegenüber zu stellenden angiologischen Studien zu werten und unterstreichen den unverzichtbaren Einsatz dieses Medikamentes in der stadienadaptierten Therapiestrategie der pAVK.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillepsie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9501): 1925-1934
- [2] Amendt K, Hsu E, Gomer M, Rümenapf G. Die Rolle von Cilostazol in der Therapie der pAVK. *Gefäßchirurgie* 2008; 13: 171-178
- [3] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Rote-Hand-Brief zu Pletal® (Cilostazol): Neue Informationen in Bezug auf die Sicherheit <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130501.pdf>, Stand: 10.03.2015
- [4] Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD003748. DOI: 10.1002/14651858.CD003748.pub4
- [5] Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, Herd JA, Strandness DE Jr, Bortey EB, Forbes WP. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2041-2050
- [6] Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338(23): 1650-1656
- [7] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Cilostazol, [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1745/2011-07-21\\_AM-RL-IV\\_Cilostazol\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1745/2011-07-21_AM-RL-IV_Cilostazol_ZD.pdf), Stand: 10.03.2015
- [8] Bradbury AW. The role of cilostazol (Pletal) in the management of intermittent claudication. *Int J Clin Pract* 2003; 57(5): 405-409
- [9] Chen Z, Qian J, Chen Y, Ma J, Ge J. Addition of cilostazol to conventional dual antiplatelet therapy reduces the risk of cardiac events and restenosis after drug-eluting stent implantation: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2013; 53(5): 532-539
- [10] Cone J, Wang S, Tandon N, Fong M, Sun B, Sakurai K, Yoshitake M, Kambayashi J, Liu Y. Comparison of the Effects of Cilostazol and Milrinone on

- Intracellular cAMP Levels and Cellular Function in Platelets and Cardiac Cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34: 497-504
- [11] Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251: 788-791
- [12] Darius H, Trampisch H, Pittrow D, Allenberg J, Haberl R, Mahn M, Tepohl G, Burghaus I, Diehm C. Vergleich zweier Koronaräquivalente: Risikoerhöhung unter Diabetes mellitus und Peripherer Arterieller Verschlusskrankheit. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 45: 2317-2322
- [13] Dawson DL, DeMaio CA, Hagino RT, Light JT, Bradley DV Jr, Britt KE, Charles BE. The effect of withdrawal of drugs treating intermittent claudication. *Am J Surg* 1999; 178: 141-146
- [14] Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW 2nd, Martin JD, Bortey EB, Forbes WP, Strandness DE Jr. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000; 109: 523-530
- [15] Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998; 98: 678-686
- [16] de Albuquerque RM, Virgini-Magalhães CE, Lencastre Sicuro F, Bottino DA, Bouskela E. Effects of cilostazol and pentoxifylline on forearm reactive hyperemia response, lipid profile, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with intermittent claudication. *Angiology* 2008; 59(5): 549-558
- [17] de Backer TLM, Vander Stichele R. Buflomedil for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD000988
- [18] Deutsche Gesellschaft für Angiologie Gesellschaft für Gefäßmedizin. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) Stand: 01. März 2009, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-003\\_S3\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_peripheren\\_arteriellen\\_Verschlusskrankheit\\_PAVK\\_abgelaufen\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003_S3_Diagnostik_und_Therapie_der_peripheren_arteriellen_Verschlusskrankheit_PAVK_abgelaufen_01.pdf), Stand: 10.03.2015
- [19] de la Haye R, Diehm C, Blume J, Breddin K, Gerlach H, Rettig K, Kuntz G. Eine epidemiologische Untersuchung zur Einsetzbarkeit und zu den Grenzen der physikalischen Therapie/Bewegungstherapie bei der arteriellen Verschlusskrankheit im Stadium II nach Fontaine. *Vasa* 1992; 38: 5-40
- [20] da Rosa MP, Baroni GV, Portal VL. Cilostazol, a phosphodiesterase III inhibitor: future perspectives in atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(5): e222-e226

- [21] Diehm C, Allenberg J-R, Haberl R, Darius H, Mahn M, Tepohl G, Holland-Letz T, Pittrow D, Trampisch H-J. High All-Cause Mortality in Patients with Peripheral Arterial Disease in Primary Care: Five-Year Results of the getABI Study [abstract 3701]. *Circulation* 2007; 116:II 841
- [22] Douglas JS Jr, Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Grines CL, Block E, Ghazzal ZM, Morris DC, Liberman H, Parker K, Jurkowitz C, Murrah N, Foster J, Hyde P, Mancini GB, Weintraub WS; Cilostazol for Restenosis Trial (CREST) Investigators. Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 2005; 112: 2826-2832
- [23] Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd JA, Davidson M, Gordon IL, Bortey EB, Forbes WP. Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1942-1947
- [24] EMA/98571/2013 – Mitteilung vom 22. März 2013  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Cilostazol\\_31/WC500140671.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Cilostazol_31/WC500140671.pdf), Stand: 10.03.2015
- [25] Espinosa-Klein C, Savvidis S. Periphere arterielle Verschlusskrankheit – Epidemiologie, Klinik und Diagnostik. *Internist* 2009; 50: 919-926
- [26] Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. *Helvetica Chirurgica Acta Basel* 1954; 21 (5/6): 399-533
- [27] Ford ES. Trends in predicted 10-year risk of coronary heart disease and cardiovascular disease among U.S. adults from 1999 to 2010. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(22): 2249-2252
- [28] Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393
- [29] Gross R. Wie hoch dosiert man Aspirin (ASS)? *Dt Ärztebl Int* 1990; 87(24): 45
- [30] Haley KJ, Lilly CM, Yang JH, Feng Y, Kennedy SP, Turi TG, Thompson JF, Sukhova GH, Libby P, Lee RT. Overexpression of eotaxin and the CCR3 receptor in human atherosclerosis: using genomic technology to identify a potential novel pathway of vascular inflammation. *Circulation* 2000; 102: 2185-2189
- [31] Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF. Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 360: 7-22

- [32] Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: The CASTLE study (Cilostazol: A study in long-term effects). *J Vasc Surg* 2008; 47: 330-336
- [33] Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286(11): 1317-1324
- [34] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC / AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremities, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 2006; 113: e463-e465
- [35] Iida O, Nanto S, Uematsu M, Morozumi T, Kotani J, Awata M, Onishi T, Ito N, Oshima F, Minamiguchi H, Kitakaze M, Nagata S. Cilostazol reduces target lesion revascularization after percutaneous transluminal angioplasty in the femoropopliteal artery. *Circ J* 2005; 69(10): 1256-1259
- [36] Iida O, Yokoi H, Soga Y, Inoue N, Suzuki K, Yokoi Y, Kawasaki D, Zen K, Ura-awa K, Shintani Y, Miyamoto A, Hirano K, Miyashita Y, Tsuchiya T, Shinozaki N, Nakamura M, Isshiki T, Hamasaki T, Nanto S; STOP-IC investigators. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the sufficient treatment of peripheral intervention by cilostazol study. *Circulation* 2013; 127(23): 2307-2315
- [37] Inoue T, Uchida T, Sakuma M, Imoto Y, Ozeki Y, Ozaki Y, Hikichi Y, Node K. Cilostazol inhibits leukocyte integrin Mac-1, leading to a potential reduction in restenosis after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1408-1414
- [38] Ishii H, Kumada Y, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Yamada S, Yasuda Y, Yuzawa Y, Maruyama S, Matsuo S, Matsubara T, Murohara T. Cilostazol improves long-term patency after percutaneous transluminal angioplasty in hemodialysis patients with peripheral artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(4): 1034-1040
- [39] Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19;(1):CD008076

- [40] Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA* 2006; 295: 536-546
- [41] Kim KS, Park HS, Jung IS, Park JH, Ahn KT, Jin SA, Park YK, Kim JH, Lee JH, Choi SW, Jeong JO, Seong IW. Endothelial dysfunction in the smokers can be improved with oral cilostazol treatment. *J Cardiovasc Ultrasound* 2011; 19(1): 21-25
- [42] Kroger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, Mohlenkamp S, Dragano N, Siegrist J, Jockel KH, Erbel R. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol* 2006; 21(4): 279-285
- [43] Lee SW, Park SW, Kim YH, Yun SC, Park DW, Lee CW, Hong MK, Kim HS, Ko JK, Park JH, Lee JH, Choi SW, Seong IW, Cho YH, Lee NH, Kim JH, Chun KJ, Park SJ; DECLARE-Long Study Investigators. Comparison of triple versus dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation (from the DECLARE-Long trial). *Am J Cardiol* 2007; 100: 1103-1108
- [44] Liu Y, Fong M, Cone J, Wang S, Yoshitake M, Kambayashi J. Inhibition of adenosine uptake and augmentation of ischemia-induced increase of interstitial adenosine by cilostazol, an agent to treat intermittent claudication. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36(3): 351-360
- [45] Liu Y, Shakur Y, Yoshitake M, Kambayashi Ji J. Cilostazol (pletal): a dual inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase type 3 and adenosine uptake. *Cardiovasc Drug Rev* 2001; 19(4): 369-386
- [46] Meyer F, Graf D, Weber M, Panteli B, Adolf D, Halloul Z. Interimsanalyse einer prospektiven Beobachtungsstudie zur Anwendung von Cilostazol (Pletal®) in täglicher klinisch-gefäßchirurgischer Praxis. *Zentralbl Chir* 2011; 136(5): 436-443
- [47] Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, Forbes WP. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 27: 267-274
- [48] Nakamura N, Osawa H, Yamabe H, Okumura K, Hamazaki T. Effects of cilostazol on lipid and fatty acid metabolism. *Clin Exp Med* 2005; 4: 170-173
- [49] Nicolai SP, Kruidenier LM, Rouwet EV, Graffius K, Prins MH, Teijink JA. The walking impairment questionnaire: An effective tool to assess the effect of treatment in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2009; 50: 89-94

- [50] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group, Bell K, Caporusso J, Durand-Zaleski I, Komori K, Lammer J, Liapis C, Novo S, Razavi M, Robbs J, Schaper N, Shigematsu H, Sapoval M, White C, White J, Clement D, Creager M, Jaff M, Mohler E 3rd, Rutherford RB, Sheehan P, Sillesen H, Rosenfield K. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Endovasc Surg* 2007; 33: 1-75
- [51] Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, Mas JL, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J* 2006; 151(4): 786.e1-10
- [52] Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475
- [53] Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication *Vasc Med* 2010; 15(3): 181-188
- [54] Pratt CM, Camerota AJ. New therapeutic options in the management of claudication. *Am J Cardiol* 2001; (Suppl) 87: 1D-43D
- [55] Regensteiner JG, Ware JE Jr, McCarthy WJ, Zhang P, Forbes WP, Heckman J, Hiatt WR. Effect of cilostazol on treadmill walking, community based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002; 12: 1939-1946
- [56] Robless P, Mikhailidis D, Stansby G. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23;(1):CD003748
- [57] Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, Golzarian J, Gornik HL, Halperin JL, Jaff MR, Moneta GL, Olin JW, Stanley JC, White CJ, White JV, Zierler RE; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(19): 2020-2045

- [58] Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26: 517-538
- [59] Samra SS, Bajaj P, Vijayaraghavan KS, Potdar NP, Vyas D, Devani RG, Ballary C, Desai A. Efficacy and safety of cilostazol, a novel phosphodiesterase inhibitor in patients with intermittent claudication. *J Indian Med Assoc* 2003; 101: 561-564
- [60] Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, Lawall H, Diehm C. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006; 44(3): 531-536[60]
- [61] Schrör K. Cilostazol – ein neuer Ansatz zur Behandlung der pAVK. *Vasomed* 2007; 19: 112-116
- [62] Soga Y, Iida O, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D, Miyashita Y, Tsuchiya T, Nobuyoshi M. Impact of cilostazol after endovascular treatment for infrainguinal disease in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011; 54(6): 1659-1667
- [63] Squires H, Simpson E, Meng Y, Harnan S, Stevens J, Wong R, Thomas S, Michaels J, Stansby G. A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* 2011; 15(40): 1-210
- [64] Statistisches Bundesamt Deutschland - aktuelle Statistik der Todesursachen – Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10 <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400117004.pdf>; Stand: 10.03.2015
- [65] Stevens JW, Simpson E, Harnan S, Squires H, Meng Y, Thomas S, Michaels J, Stansby G. Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* 2012; 99(12): 1630-1638
- [66] Strandness DE Jr, Dalman RL, Panian S, Rendell MS, Comp PC, Zhang P, Forbes WP. Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Vasc Endovasc Surg* 2002; 36: 83-91
- [67] Tamhane U, Meier P, Chetcuti S, Chen KY, Rha SW, Grossman MP, Gurm H. Efficacy of cilostazol in reducing restenosis in patients undergoing contempo-

- rary stent based PCI: a metaanalysis of randomised controlled trials. *EuroIntervention* 2009; 5: 384-393
- [68] Tarlov AR, Ware JE, Jr., Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. The Medical Outcomes Study: An application of methods for monitoring the results of medical care. *JAMA* 1989; 262: 925-930
- [69] Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-analysis of results from eight randomizes, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with intermittent claudication. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1314-1319
- [70] UCB Pharma GmbH Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd. Pletal® 50/100mg Tabletten. Fachinformation Dezember 2010
- [71] Wang S, Cone J, Fong M, Yoshitake M, Kambayashi Ji, Liu Y. Interplay between inhibition of adenosine uptake and phosphodiesterase type 3 on cardiac function by cilostazol, an agent to treat intermittent claudication. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 38(5): 775-83
- [72] Weber M, Weber T, Meyer F , Halloul Z. Prospektiv-systematische Beobachtungsstudie zur Anwendung von Cilostazol (Pletal®) in täglicher klinisch-gefäßchirurgischer Praxis – signifikante Verbesserung von Gehstrecke und Lebensqualität bei Patienten mit pAVK Stadium IIb. *Zentralbl Chir* DOI: 10.1055/s-0034-1383134
- [73] Weber T, Meyer F, Weber M, Halloul Z. Die Rolle von Cilostazol im sequenziellen Therapiespektrum der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137(20): 1051-1055
- [74] Wilhite DB, Comerota AJ, Schmieder FA, Throm RC, Gaughan JP, Rao AK. Managing of PAD with multiple platelet inhibitors: the effect of combination therapy on bleeding time. *J Vasc Surg* 2003; 38: 710-713
- [75] Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, Büller HR, Prins MH. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2004; 40(6): 1158-1165
- [76] Wolfe J. Defining the outcome of critical ischaemia: a one year prospective study. *Br J Surg* 1986; 73: 321
- [77] Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21(2): 213-237

## 7. Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Herrn PD. Dr. med. habil. Z. Halloul bedanken, der mir das Thema der Arbeit überlassen und die benötigten Räume und Gerätschaften zur Verfügung gestellt hat.

Herr Prof. Dr. med. habil. F. Meyer stand mir bei der Durchführung der Untersuchungen jederzeit mit Rat und Tat als Betreuer zur Seite. Zudem hat er mir zum Gelingen der Arbeit entscheidende Hilfestellungen gegeben.

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten waren Frau D. Adolf und Frau S. Weston aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der hiesigen Medizinischen Fakultät mit ihrem Fachwissen unverzichtbar, denen dafür großer Dank gebührt.

Ich bedanke mich auch herzlich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Gefäßchirurgischen Ambulanz, die mich bei den Untersuchungen maßgeblich unterstützt und jederzeit den Zugang zum Patientenaktenarchiv ermöglicht haben.

Mein Dank gilt auch meinen Eltern und meinem Bruder Mathias, welche mit ihrer gemeinschaftlichen moralischen Unterstützung einen entscheidenden Teil zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Nicht zuletzt danke ich meiner Ehefrau, die mit viel Geduld meine Arbeit begleitet hat.

## 8. Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zu Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Prospektiv-systematische Beobachtungsstudie zur Anwendung von  
Cilostazol (Pletal<sup>®</sup>) in täglicher klinisch-gefäßchirurgischer Praxis  
– signifikante Verbesserung von Gehstrecke und Lebensqualität bei  
Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) Stadium  
IIb auch im gefäßchirurgischen Klientel**

in dem Arbeitsbereich Gefäßchirurgie der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg mit Unterstützung durch PD Dr. med. habil. Z. Halloul und Prof. Dr. med. habil. F. Meyer, sowie meinem Bruder Dr. med. M. Weber ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 01.05.2015

Thomas Weber

## 9. Darstellung des Bildungsweges

### **Persönliche Daten:**

Name: Thomas Weber  
 Anschrift: In der Ohe-Süd 8, 21037 Hamburg  
 Geburtsdatum: 28.10.1973  
 Geburtsort: Bremerhaven  
 Nationalität: deutsch  
 Familienstand: verheiratet seit Mai 2008  
 Kinder: 2

### **Schulbildung:**

**1980 – 1994** Grundschule, Orientierungsstufe und  
 Gymnasium Loxstedt, Abitur am Schulzentrum  
 Bürgermeister-Smith, Bremerhaven

### **Ausbildung:**

**1994 – 1997** Ausbildung zum staatlich anerkannten  
 Physiotherapeuten an der „Klinik  
 am Park“ in Wilhelmshaven

### **Studium:**

**1997-2004** Medizinstudium an der Christian-Albrechts-  
 Universität zu Kiel

### **Beruflicher Werdegang:**

Assistenzarzt in der Schön Klinik Hamburg  
 Eilbek (Orthopädie und Unfallchirurgie)  
 und in der unfallchirurgischen Abteilung der  
 Asklepios Klinik Barmbek

### **Facharzt f. Orthopädie und Unfallchirurgie:**

seit 26.09.2012, in der Schön-Klinik Hamburg  
 Eilbek

### **Aktuell:**

Weiterbildung zum Facharzt für  
 spezielle orthopädische Chirurgie

## 10. Anlagen

Weber M, Weber T, Meyer F , Halloul Z.

**Prospektiv-systematische Beobachtungsstudie zur Anwendung von Cilostazol (Pletal®) in täglicher klinisch-gefäßchirurgischer Praxis – signifikante Verbesserung von Gehstrecke und Lebensqualität bei Patienten mit pAVK Stadium IIb.**

Zentralbl Chir DOI: 10.1055/s-0034-1383134

Weber T, Meyer F, Weber M, Halloul Z.

**Die Rolle von Cilostazol im sequenziellen Therapiespektrum der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK).**

*Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137(20): 1051–1055